

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

154

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André DOMAIN

Né le 6 octobre 1906, à Villers-Bocage (Calvados)

LEUCOCYTO-RÉACTION
DE LA
SYPHILIS

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

113

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André DOMAIN

Né le 6 octobre 1906, à Villers-Bocage (Calvados)

LEUCOCYTO-RÉACTION

DE LA

SYPHILIS

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
N. Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT Clinique chirurgicale.
PROUST Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.A. MAUCLAIRE, professeur sans
chaire

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
l'adulte pour les accidentés du travail, les muti-
lés de guerre et les infirmes adultes.

FREY

Stomatologie.

CHAILLEY-BERT, agrégé....

Éducation physique.

LEDoux-LEBARD

Radiologie clinique.

WEIL-HALLÉ.....

Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR F. DÉVÉ

Professeur de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu de Rouen

Nous lui devons la plus grande part du peu que nous savons. Nous le prions d'accepter cet hommage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A M. LE DOCTEUR J. GOUIN

Médecin à l'Hôpital civil de Brest

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Hommage de profonde reconnaissance pour la bienveillante sympathie qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A M. LE DOCTEUR A. DEROCCQUE

Chirurgien des Hôpitaux de Rouen

A M. LE DOCTEUR POTEZ

Médecin des Hôpitaux de Rouen

A M. LE DOCTEUR TAMBAREAU

Chirurgien des Hôpitaux de Rouen

*Leurs conférences nous furent
précieuses.*

*Qu'ils veuillent bien accepter nos
vifs et respectueux remerciements.*

A M. LE DOCTEUR QUELMÉ

Médecin des Hôpitaux de Brest

*Hommage de profonde gratitude
pour la grande bienveillance qu'il
ne cessa jamais de nous témoigner.*

A MONSIEUR LE DIRECTEUR

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE ROUEN

Hommage très respectueux.

A M. LE PROFESSEUR LE GRAND

Chirurgien des Hôpitaux de Rouen

A M. LE DOCTEUR POULIQUEN

Chirurgien des Hôpitaux de Brest

A M. LE DOCTEUR DE LA MARNIÈRE

Chirurgien des Hôpitaux de Brest

A M. LE DOCTEUR SAMSON

Médecin des Hôpitaux de Rouen

A M. LE DOCTEUR PAYENNEVILLE

Médecin des Hôpitaux de Rouen

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il^s nous ont donné.

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Officier de la Légion d'honneur

Médecin de l'Hôpital Tenon

Respectueux hommage de reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

LEUCOCYTO - RÉACTION DE LA SYPHILIS

Introduction

Ayant suivi, depuis un an, le service de dermato-vénéréologie du Dr Gouin à l'Hôpital de Brest, nous nous sommes vivement intéressé à une nouvelle réaction pratiquée dans ce service, dans le but d'affirmer le diagnostic de la syphilis et d'en diriger le traitement d'une façon rationnelle. Il s'agit de la leucocyto-réaction des Drs Gouin, Bienvenüe et Daoulas. Montrer comment les auteurs brestois ont été amenés à concevoir la leucocyto-réaction, telle qu'ils la conçoivent actuellement, en préciser la technique, en établir la portée sera le sujet de la thèse qu'ils nous ont inspirée.

Après avoir fait rapidement l'historique de la question, nous reprendrons les expériences qui amenèrent à concevoir la leucocyto-réaction comme test biologique de la syphilis ; nous nous efforçons de montrer comment, appuyées par les résultats cliniques, elles mettent en lumière la valeur générale d'un indice biologique : l'hyperleucocy-

tose thérapeutique précoce ou leucocyto-réaction, indice d'une impulsion leucocytaire provoquée, qui augmente ou bien fait apparaître les réactions de défense de l'organisme contre l'infection.

Prenant alors le cas particulier du syphilitique, nous montrerons que cette hyperleucocytose est provoquée chez lui de manière élective, par le ou les médicaments de la « série dite spécifique » qui doivent imprimer à son affection une évolution heureuse ; comment au contraire le médicament de la même série qui lui sera inutile, voire nuisible, provoque chez lui une leucopénie, à l'exclusion des autres médicaments anti-syphilitiques.

Cette base assurée, nous exposerons la technique actuelle de la leucocyto-réaction appliquée à la syphilis, la façon de l'interpréter, puis par une série d'observations, nous montrerons sa spécificité et sa constance, en la considérant par rapport aux tests de la syphilis accrédités dans les laboratoires.

Nous nous efforcerons ensuite de réfuter les critiques dont cette réaction a déjà fait l'objet.

Peut-être, alors, sera-t-il permis de conclure sur sa valeur et son usage.

Historique

C'est à la fin de l'année 1928, qu'en France, le Dr Gouin et ses collaborateurs, expérimentant la radiothérapie dite « fonctionnelle », montrèrent que son action s'exerçait électivement sur le sympathique.

Leurs expériences portent d'abord sur des sujets sains, il en résulte que l'irradiation des carrefours vasculo-nerveux, région axillaire et triangle de Scarpa, se traduit par une leucopénie à la deuxième heure, que l'irradiation axiale se traduit par une leucocytose à la deuxième heure.

Fin 1929, une nouvelle série d'expériences va mener à la leucocyto-réaction de la syphilis. Ces expériences sont rapportées dans une série de six notes publiées en février 1930.

Les auteurs brestois recherchent en premier lieu, si la particularité du sang, acquise du fait de la radiothérapie, est transmissible par l'injection du sang du sujet irradié.

Première série d'expériences :

*Injection du sang d'un sujet sain irradié,
à un sujet sain non irradié.*

CONCLUSIONS. — 1^o La radiothérapie sympathique détermine un choc qui se traduit suivant le mode d'irradiation par une hyper ou une hypoleucocytose, constatables deux heures après l'irradiation.

2^o Le sang d'un sujet irradié transmet au bout de deux heures à un autre sujet non irradié les caractères sanguins acquis par la radiothérapie ; cette transmission se manifeste par une réaction leucocytaire qui a le même sens dans le sang du récepteur que dans le sang du donneur.

Deuxième série d'expériences :

*Transmission du sang d'un sujet irradié,
syphilitique ou non, à un sujet syphilitique.*

CONCLUSIONS. — 1^o Les rayons X déterminent chez le syphilitique une réaction leucocytaire qui se traduit de la même façon que chez le sujet sain.

2^o Les caractères acquis du sang par la radiothérapie ne sont pas transmis tels quels aux syphilitiques : l'hyperleucocytose acquise est toujours transmise, quant à la leucopénie, elle est transformée en hyperleucocytose par le syphilitique. Cette

façon singulière de réagir constitue donc une réaction spéciale du syphilitique.

Troisième série d'expériences :

Réactions précoces en hétérohémothérapie et en autohémothérapie chez les sujets non syphilitiques.

CONCLUSIONS. — L'hétérohémothérapie et l'autohémothérapie déterminent toujours, chez le non syphilitique, une réaction en leucopénie, constatable à la deuxième heure après l'injection.

Quatrième série d'expériences :

*Hétérohémothérapie et autohémothérapie
chez le syphilitique.*

CONCLUSIONS. — L'hétérohémothérapie et l'autohémothérapie déterminent toujours, chez le syphilitique, une réaction en hyperleucocytose, constatable deux heures après l'injection.

Le sang, quel qu'il soit, est donc un agent de réaction leucocytogène chez le syphilitique. Une telle réaction pourrait, de ce fait, constituer la leucocytoreaction de la syphilis.

Les auteurs se demandent alors, si cette réaction en hyperleucocytose ne pourrait pas être donnée par les médicaments.

Cinquième série d'expériences :

*Réaction leucocytaire précoce à l'injection
de certains médicaments anti-syphilitiques,
chez le sujet non syphilitique.*

CONCLUSION. — Cette réaction se traduit toujours par une leucopénie à la deuxième heure.

L'injection de 914 ou de bismuth a provoqué chez le sujet indemne de syphilis une chute leucocytaire importante à la deuxième heure. Elle n'a jamais donné lieu à une hyperleucocytose ni même à des chiffres stationnaires.

Sixième série d'expériences :

*Injection de 914 de bismuth ou de mercure
chez le syphilitique.*

CONCLUSIONS. — L'injection de 914, de bismuth ou de cyanure de mercure, a provoqué chez le syphilitique une réaction leucocytaire se traduisant par une hyperleucocytose à la deuxième heure après l'injection.

Cette réaction semble plus intense que la réaction obtenue par l'injection de sang.

Tenant compte de ces expériences répétées, les Drs Gouin, Bienvenüe et Daoulas admirent que cette réaction en hyperleucocytose à la deuxième

heure est spéciale aux syphilitiques et constitue la leucocyto-réaction de la syphilis.

Les auteurs brestois s'en tiennent là, jusqu'au jour où leur réaction, qu'ils continuaient à expérimenter, leur donna, dans un certain nombre de cas, des résultats paradoxaux.

Des syphilitiques avérés réagirent en leucopénie, à la deuxième heure après l'injection de médicaments anti-syphilitiques.

L'explication devait bientôt leur en être fournie par une malade qui fit une résistance avec accidents graves, elle avait été traitée avec le médicament qui, à l'épreuve de la leucocyto-réaction, avait donné chez elle une leucopénie deux heures après l'injection.

Ils concluent alors, que la leucocyto-réaction peut permettre de prévoir la valeur anti-syphilitique d'un médicament relativement à un sujet donné.

Les conclusions précédentes se trouvaient ainsi modifiées :

1° Les médicaments anti-syphilitiques provoquent généralement une hyperleucocytose passagère précoce, chez le syphilitique et chez le syphilitique seul.

2° Si cette réaction ne se produit pas, par exception, chez un syphilitique, sous l'influence du premier médicament spécifique essayé, elle apparaît avec un autre médicament spécifique d'une série

différente et, parfois, de la même série (série arsenicale, série bismuthique, série mercurielle).

La leucocyto-réaction devenait donc :

1^o Une réaction générale de la syphilis ;

2^o Une réaction plus spécialisée du cas concret de la maladie, par sa réaction particulière à un médicament qui s'en trouve être le médicament de choix.

C'est en partant de ces faits que la leucocyto-réaction fut pratiquée depuis.

A ce stade de leurs travaux, les auteurs brestois eurent connaissance des travaux étrangers. Ils apprirent par un article critique du D^r De Blasio, sur lequel nous reviendrons, que Luigui D'Amato, médecin italien, avait publié, au XXX^e Congrès de Médecine de Naples en 1924, le résultat de ses recherches relatives à une nouvelle réaction de la syphilis, découverte par lui, et qu'il appelait « réaction hémoclasique ».

D'Amato, partant du point de vue opposé à celui des auteurs brestois, avait choisi comme test biologique de la syphilis, la leucopénie qui se produisait une demi-heure après l'injection du médicament anti-syphilitique, chez le syphilitique seulement.

Nous n'avons pu nous procurer les travaux originaux de D'Amato, cependant nous pensons en avoir pris une connaissance assez exacte par la lec-

ture de l'étude comparée écrite par De Blasio, son compatriote, sur la réaction hémoclasique et la leucocyto-réaction, ainsi que par un article du Dr Filippo Castoldi, de Turin, qui rappelant les travaux de D'Amato et de son école, conclut, d'une part, que les travaux français découlent tout naturellement des travaux italiens, qu'ils sont simplement un temps différent d'une même réaction, d'autre part, que la réaction de D'Amato, tout en restant inférieure en spécificité à la réaction de Wassermann, est, cependant, supérieure en spécificité à la leucocyto-réaction des auteurs français.

Nous espérons, au cours de cette thèse, modifier, un tant soit peu, leur opinion sur ce sujet.

Voici pour les travaux italiens.

Il convient maintenant de citer un travail espagnol, paru en octobre 1930, donc contemporain du travail de De Blasio, et consacré à la leucocyto-réaction de Gouin, Bienvenüe et Daoulas. Les auteurs, Eduardo Gregorio et José Sierra, après avoir cité les résultats de leur expérimentation, concernant la leucocyto-réaction, déclarent ne pas en être partisans décidés, pas plus, d'ailleurs, que de la réaction hémoclasique, qu'à l'instar de De Blasio, ils considèrent comme la même réaction, relevée à un temps différent.

Nous pensons avoir trouvé, dans leurs travaux mêmes, la cause de leur défiance ; en les discutant, peut-être aurons-nous le bonheur d'arriver à les convaincre.

Il ne nous reste plus qu'à citer les travaux français, plus récents, parus à ce sujet. Ils font l'objet de deux thèses :

La thèse de Thoison, *Une nouvelle réaction de la syphilis, la leucocyto-réaction*, dont les conclusions viennent appuyer celles du Dr Gouin et de ses collaborateurs. Nous ne pouvons les accepter intégralement, bien qu'elles nous soient favorables, car les travaux de Thoison virent le jour à un moment où les auteurs brestois n'avaient pas encore pu suffisamment préciser leur technique, ni dégager complètement la valeur de la leucopénie chez le syphilitique.

La thèse de Devaux, élève du Dr Gouin, concernant la leucocyto-réaction dans la syphilis héréditaire, à laquelle nous emprunterons quelques-unes des observations de cette thèse.

Nous allons maintenant essayer de dégager des principales expériences des auteurs brestois, leur conception actuelle de la valeur de l'hyperleucocytose thérapeutique précoce passagère et de la leucopénie.

*Valeur de l'hyperleucocytose précoce
passagère provoquée ainsi que de
la leucopénie précoce passagère pro-
voquée.*

**1. — Hyperleucocytose et leucopénie provo-
quées par la radiothérapie sympathique sur
des syphilitiques porteurs de roséole.**

Nous nous bornerons à relater ici les expériences des D^r Gouin, Bienvenüe et Daoulas, telles qu'ils les publièrent au *Bulletin de la Société de Dermatologie de Strasbourg*, à la séance du 10 novembre 1929.

Ce rappel nous paraît indispensable, car ces expériences, par les coïncidences curieuses qu'elles provoquèrent, établirent l'idée de relation entre l'écart leucocytaire provoqué et les modifications évolutives d'une affection donnée, idée d'où devait sortir la leucocyto-réaction.

Elles sont au nombre de trois :

Première expérience.

Radiothérapie axiale nue : D₄ puis L₂.

Un malade, atteint de roséole généralisée, est soumis à une irradiation de radiothérapie sympathique dorso-lombaire ; 24 heures après les rayons, les macules ont presque toutes disparu dans toute la partie supérieure du corps. L'occultation de la roséole dura deux jours. Trois semaines après, nouvelle irradiation, nouvelle occultation, moins marquée que la première, et portant sur la partie inférieure du tronc et sur les cuisses.

Deuxième expérience.

Irradiation sans filtre portée en D₄ chez un malade portant des syphilides papuleuses confluentes, généralisées à tout le corps et dont certains éléments sont recouverts de croûtelles.

Dix-sept heures après les rayons, les papules sont bistres, décongestionnées, flétries, donnant l'impression d'une parakératose psoriasiforme, sur laquelle il serait impossible de porter le diagnostic de la veille.

Deux jours après, les papules subsistent, mais ne reprennent pas leur aspect primitif, elles sont moins turgescentes.

Une numération leucocytaire a été faite avant

l'irradiation, une autre deux heures après. Nous ne donnons ici, et nous ne donnerons par la suite, que le chiffre absolu de leucocytes, sans formule leucocytaire, (les nombreuses expériences faites depuis, tant en radiothérapie, qu'en autohémothérapie, ainsi qu'à la suite d'injections médicamenteuses, ayant prouvé que cette formule variait avec chaque expérience, sans présenter de constante dans les chiffres de ses variations) :

Avant l'irradiation..... 6.500 leucocytes

Deux heures après..... 8.300 leucocytes

Réaction leucocytaire en hyperleucocytose a + 1.800.

Troisième expérience.

Radiothérapie régionale ; carrefour axillaire.

Une irradiation légèrement filtrée est portée sur le carrefour axillaire droit, chez une malade présentant une roséole très discrète du thorax.

Dix-sept heures après les rayons, la roséole est devenue confluyente et se généralise en gagnant les membres inférieurs qui en étaient exempts la veille.

Cette exacerbation a duré deux jours.

Numération des leucocytes :

Avant l'irradiation 6260

Deux heures après..... 5300

Réaction en leucopénie à — 960.

Les auteurs concluaient, à cette époque :

1^o Que l'occultation de la roséole ou des syphilides papuleuses correspond à l'irradiation en axiale non filtrée, qui produit l'hyperleucocytose, et que les deux phénomènes, cutanés et sanguins, ont des périodes analogues.

2^o Que l'exacerbation de la roséole correspond à l'irradiation régionale (carrefours vasculaires), qui produit la leucopénie, et que les deux phénomènes, cutanés et sanguins, ont des périodes analogues.

Il était donc permis de mettre en valeur deux indices :

L'hyperleucocytose à la deuxième heure après l'irradiation, indice d'un organisme mis en défense effective contre l'infection (1), puisque la roséole va disparaître dans les heures qui suivront.

La leucopénie à la deuxième heure après l'irradiation, indice d'une diminution provoquée des moyens de défense de l'organisme contre l'infection, puisqu'elle est le signe avant-coureur d'une aggravation clinique visible.

Nous ajouterons ici que les mêmes expériences ont été faites dans le service sur des malades portant des manifestations cutanées de la tuberculose, leurs

1. Si cet état de résistance existait déjà, la radiothérapie lui donne un coup de fouet, qui se traduit par l'hyperleucocytose précoce passagère.

résultats montrèrent un même parallélisme entre les écarts leucocytaires provoqués, constatés à la deuxième heure, et la modification des lésions cutanées.

Il semblait bien que l'indice leucocytaire prenait une valeur plus générale que l'on ne s'était attendu à lui trouver tout d'abord, cette valeur supplémentaire s'affirmait de plus en plus dans les expériences qui suivirent.

2. — Hyperleucocytose et leucopénie passagères, provoquées par l'autohémothérapie.

Les auteurs brestois ont été amenés à ces expériences, par l'essai de transmission des caractères sanguins acquis par la radiothérapie.

Chez le sujet indemne de syphilis, l'injection du sang d'un sujet irradié, a produit une réaction leucocytaire de même sens que la réaction produite chez le donneur par l'irradiation.

Le sujet syphilitique au contraire a réagi de façon particulière. On trouvait toujours chez lui une hyperleucocytose à la deuxième heure après l'injection de sang irradié, que le donneur ait été irradié en axiale ou en régionale.

Ces expériences constituaient simplement un tâtonnement, une transition, entre les expériences précédentes et celles que nous allons maintenant reproduire.

Elles se répartissent en deux séries : expériences sur des sujets indemnes de syphilis, expériences sur des sujets syphilitiques (1).-

Première série d'expériences.

AUTOHÉMOTHÉRAPIE CHEZ LES SUJETS NON SYPHILITIQUES.

Observation 1. Dr GOUIN. — Mor..., 16 ans, 28 janvier 1929.

Entré à l'Hôpital pour eczéma.

B.-W. : — — — —.

Reçoit son propre sang.

Numération globulaire avant l'injection : 27.900 leucocytes.

Numération globulaire deux heures après : 17.050 leucocytes.

Ecart leucocytaire en leucopénie : — 10.850.

Observation 2. Dr GOUIN. — Le G..., 34 ans, 30 octobre 1929.

Présente une cirrhose atrophique du foie.

B.-W. : — — — —.

Avant l'injection : 4.112.

Deux heures après : 2.056.

Ecart leucocytaire en leucopénie : — 2.056.

1. Les premières expériences furent faites en hétéro-hémothérapie, voyant par la suite que l'autohémothérapie donnait exactement les mêmes résultats, sans présenter les mêmes dangers, c'est à cette pratique que les auteurs brestois s'attachèrent.

Observation 3. Dr GOUIN. — Ker..., 40 ans, 2 décembre 1929.

Paludéen dont un accès a pris fin il y a quinze jours

Recherche des hématozoaires : négative.

B.-W. : ————. Vernes : 0.

Autohémothérapie.

Ecart leucocytaire en leucopénie : — 524.

Observation 4. Dr GOUIN. — Nic..., 10 ans, 6 janvier 1930.

Psoriasis.

B. W. : ————. Index 5 (——— à 3).

Autohémothérapie. Deux heures après : leucopénie :
— 1.038.

Observation 5. Dr GOUIN. — Fl..., 32 ans.

Ulcère de jambe non syphilitique.

B.-W. : ————.

Autohémothérapie. Deux heures après : leucopénie :
— 2.056.

Il résulte de ces cinq observations que, chez les sujets indemnes de syphilis, l'autohémothérapie a toujours provoqué une leucopénie transitoire à la deuxième heure.

Deuxième série d'expériences.

AUTOHÉMOTHÉRAPIE CHEZ LES SYPHILITIQUES.

Observation 6. Dr GOUIN. — Ur..., 33 ans, 2 juillet 1929.

Syphilis cérébrale : chancre en 1918, non soigné.

B.-W. : + + + +.

Numération avant autohémothérapie : 9.252 leucocytes.

Numération deux heures après : 11.822 leucocytes.

Réaction en hyperleucocytose à + 2.570.

Observation 7. Dr GOUIN. — Guen..., 38 ans, 8 octobre 1929.

Syphilis ancienne et tuberculose pulmonaire.

B.-W. : + + +.

Deux heures après autohémothérapie : hyperleucocytose + 3.593.

Observation 8. Dr GOUIN. — Ph..., 58 ans, 7 novembre 1929.

Syphilis latente, chancre ancien, traité.

B.-W. : — — — —.

Autohémothérapie. Deux heures après : hyperleucocytose + 2.570.

Observation 9. Dr GOUIN. — Mme Pl... Marie, 28 octobre 1929.

Entrée dans le Service le 31 mai pour chancre syphilitique. Revenue pour syphilides papuleuses secondaires récidivantes.

Autohémothérapie. Deux heures après : hyperleucocytose + 3.084.

Observation 10. Dr GOUIN. — Sul..., 18 ans, 30 avril 1929.

Chancre du sillon à tréponèmes.

B.-W. : — — — —.

Reçoit son propre sang : hyperleucocytose à la deuxième heure + 1.000.

•

Observation 11. Dr GOUIN. — Issa..., 22 ans, 18 juin 1929.

Douleurs ostéocopes dans les jambes.

B.-W. : — — — —.

Meinicke positif.

Autohémothérapie. Deux heures après : hyperleucocytose + 1.230.

Chez six syphilitiques, l'autohémothérapie a donc, contrairement aux expériences précédentes, provoqué une hyperleucocytose transitoire à la deuxième heure.

De plus en plus cette hyperleucocytose prenait une valeur spéciale, puisqu'elle ne semblait survenir que chez le syphilitique.

Sur le moment, on a pu croire à une spécificité absolue de la réaction par rapport au syphilitique, et, que cet indice de la deuxième heure, obtenu avec le propre sang du sujet, pouvait constituer la leucocyto-réaction de la syphilis, test permettant de séparer des individus donnés en deux catégories : syphilitiques et indemnes de syphilis.

D'autres expériences ont prouvé depuis que cette spécificité n'était que relative, et ont fait écarter la réaction au sang comme test de choix (obs. 12-13).

Observation 12. Dr GOUIN. — Jaff..., 41 ans, 6 octobre 1932.

Spina ventosa.

B.-W. : — — — —. V. : 0.

Autohémothérapie : hyperleucocytose + 2.570.

Observation 13. Dr GOUIN. — Ben..., 27 ans, 12 octobre 1932.

Lupus.

B.-W. : — — — —. V. : 0.

Autohémothérapie : hyperleucocytose + 3.598.

Cette hyperleucocytose au sang, garde cependant une valeur générale, car elle peut être regardée comme l'indice biologique de l'action thérapeutique de l'autohémothérapie sur certains sujets, dans certaines maladies. En effet, procédant par analogie avec les conclusions des expériences de radiothérapie sympathique que nous avons citées, nous pouvons dire : l'hyperleucocytose transitoire, constatée à la deuxième heure après autohémothérapie, chez un sujet syphilitique, est l'indice, le signe prémonitoire, d'une modification humorale provoquée par l'injection de sang et tendant à la défense de l'organisme.

Elle indique que l'autohémothérapie est active, qu'elle pourra peut-être servir d'adjuvant dans le traitement du syphilitique, puisqu'elle agit sur lui comme l'irradiation axiale qui occulte la roséole.

Inversement, lorsqu'une affection a été guérie par l'autohémothérapie, ne peut-on pas en inférer que cette réaction salutaire a eu lieu ?

Ce qui avait paru vrai pour la syphilis, devait donc l'être pour nombre des affections qui ont paru justiciables de l'autohémothérapie.

Nous n'avons pu nous-même le vérifier plus sou-

vent, nous citerons au moins le résultat d'une série d'observations, publiées dans le *Journal médical* de Chine par le Dr F. Reiss, de Shanghai, qui viennent à l'appui de cette hypothèse.

Ces observations ont toutes trait à des lépreux, sur lesquels la réaction leucocytaire au sang fut expérimentée.

Au cours de 21 expériences il y eut hyperleucocytose pour 80 % des cas.

L'auteur, s'appuyant sur les premières conclusions des travaux brestois, concluait que la leucocyto-réaction provoquée par l'autohémothérapie pouvait être considérée « comme d'un précieux secours dans le diagnostic de la lèpre ».

Tout en reconnaissant l'intérêt de ces expériences, nous ne saurions maintenant conclure ainsi. Il est seulement permis de retenir que la lèpre étant une affection dans laquelle l'autohémothérapie donne une hyperleucocytose à la deuxième heure, cette thérapeutique serait peut-être un adjuvant utile de son traitement (1).

Voyons maintenant les cas dans lesquels l'autohémothérapie donne une leucopénie à la deuxième heure.

Ce fait a lieu chez des sujets indemnes de syphilis, comme nous l'avons vu, mais on a pu vérifier

1. L'antiléprol, essayé dans les mêmes conditions, a donné, dans 3 cas sur 3, une hyperleucocytose. Le Dr Reiss en a conclu avec logique que la réaction venait confirmer l'action thérapeutique du médicament.

depuis que l'on trouvait aussi des leucopénies deux heures après l'injection de sang chez des syphilitiques avérés.

Observation 14. Dr GOUIN. — Mor..., 26 ans, 23 octobre 1932.

Chancre syphilitique de la grande lèvre droite.

Tréponèmes géants.

B.-W. : + + + +.

Numération avant autohémothérapie : 7.196.

Numération deux heures après : 6.168.

Réaction en leucopénie à — 1.028.

Observation 15. Dr GOUIN. — J..., 45 ans, 12 décembre 1929.

Cancer de la langue. Syphilis ancienne.

B.-W. : + + + +, ind. 3.

Autohémothérapie. Deux heures après : leucopénie
— 1.542.

Observation 16. Dr GOUIN. — Bourg..., 34 ans, 9 décembre 1929.

Chancre phagédénique de la grande lèvre.

Numération avant autohémothérapie : 19.018.

Numération après autohémothérapie : 14.906.

Leucopénie : — 4.112.

Observation 17. Dr GOUIN. — Og..., 51 ans, 7 novembre 1932.

Syphilis ancienne.

B.-W. : — — — —. V. : 0.

Leucopénie : — 1.028.

Ces observations, ajoutées aux observations 12 et 13, vont contre la spécificité de la réaction au sang annoncée tout d'abord.

La réaction ne semble donc mettre en valeur que l'action thérapeutique. A ce sujet, il eut été intéressant de voir, si comme on peut le présumer, des roséoles étaient occultées par l'autohémothérapie, lorsque celle-ci donnait une hyperleucocytose, ou, au contraire, étaient exacerbées lorsque la réaction à la deuxième heure se faisait en leucopénie. Nous n'avons pas d'observation de roséole ainsi traitée, par contre voici un essai fait sur des syphilides papuleuses hypertrophiques :

Observation 18. Dr GOUIN. — Pl... F., 42 ans, 29 septembre 1932.

Consulte pour syphilides du scrotum.

Chancre du gland en novembre 1931 ; soigné à Rouen pendant un mois seulement 3 néo, 2 bismuth. Au mois d'août 1932, apparition sur la face interne de la cuisse droite de petits boutons rouges prurigineux, qui, ne disparaissant pas, amènent le malade à la consultation le 29 septembre 1932. Il présente à ce moment, sur les bourses et sur la face interne des cuisses, au même niveau, des syphilides papulo-hypertrophiques, dont la cuisse droite présente un groupe de 6 à 7 éléments. A l'anus, syphilides papulo-érosives au nombre de deux. L'état général du malade est excellent. On lui signe un billet d'hôpital, mais il ne revient que six semaines après (9 nov. 1932). A ce moment ses lésions ont notablement diminué, celles des bourses sont presque com-

plètement disparues. Les syphilides papuleuses des cuisses sont moins grosses et moins rouges, l'état général du malade reste excellent. N'a pourtant suivi aucun traitement.

9 novembre 1932,

prise de sang : B.-W. : + + + + . Vernes : 40.

Le 10 novembre 1932 on fait une leucocyto-réaction au sang :

Numération avant l'injection de sang : 9.738.

Numération deux heures après l'injection de 10 cmc.
13.878.

Ce malade présente donc une forte réaction positive à l'autohémothérapie. Hyperleucocytose : + 5.140.

12 novembre 1932 : autohémothérapie : 10 cmc.

14 novembre 1932 : leucocyto-réaction après injection de 10 cmc. de sang, positive : + 3.084.

16 novembre 1932 : autohémothérapie : 10 cmc.

17 novembre 1932 : B.-W. : + + + + , V. 44.

18 novembre 1932 : sang 10 cmc.

21 novembre 1932 : réaction avec 10 cmc. de sang.
Hyperleucocytose à + 3.598.

23 novembre 1932 : sang 10 cmc.

25 novembre 1932 : sang 10 cmc.

26 novembre 1932 : sang 10 cmc.

30 novembre 1932 : sang 10 cmc. : Leucocyto-réaction + 514.

En même temps qu'on a vu la montée leucocytaire devenir moins considérable, les lésions qui régressaient (syphilides de la cuisse gauche cicatrisées le 23 nov. 1932) réapparaissent.

Deux syphilides érosives apparaissent le 27 à la partie inférieure des bourses.

Un frottis le 30 montre du tréponème. Les lésions deviennent très prurigineuses. Le malade mis depuis au novarsénobenzol a vu ses lésions se cicatriser.

Nous avons voulu simplement montrer, par l'exposé de cette observation, que l'hyperleucocytose à l'autohémothérapie semble coïncider avec un état de défense de l'organisme (phase de cicatrisation), que la disparition de cette réaction en hyperleucocytose semble, au contraire, le signal de la reprise des lésions.

L'influence de l'autohémothérapie est-elle venue ici appuyer pour un temps les réactions de défense de l'organisme ? Nous le pensons, sans cependant pouvoir l'affirmer.

Il résulte de cette étude des réactions leucocytaires apparues après autohémothérapie, que nous sommes en possession d'une leucocyto-réaction à valeur de prévision thérapeutique générale.

Par ailleurs, la leucocyto-réaction au sang, ne garde qu'une spécificité relative. C'est plus que la leucocytose aux rayons X, plus que les leucocytoses banales, dues à la protéinothérapie, à la malaria-thérapie, moins que la leucocyto-réaction aux médicaments, leucocyto-réaction véritablement spécifique, celle-là, vers laquelle la précédente a le mérite de nous avoir acheminé.

3. — Hyperleucocytose et leucopénie provoquées par l'injection d'un médicament anti-syphilitique.

Leucocyto-réaction de la syphilis.

Nous arrivons là, aux dernières expériences des auteurs brestois, à celles qui permirent de proclamer l'existence d'un test biologique de la syphilis, la leucocyto-réaction.

Nous verrons comment ayant montré l'existence d'une hyperleucocytose médicamenteuse passagère, spéciale au syphilitique, constituant la leucocyto-réaction proprement dite de la syphilis, ils trouvèrent ensuite l'explication de quelques leucopénies paradoxales, survenues chez des syphilitiques avérés, ce qui leur permit d'établir la valeur de la leucopénie précoce passagère, consécutive à l'injection d'un médicament, et d'en faire le signe avant-coureur des résistances.

1. EXPÉRIENCES ÉTABLISSANT LA VALEUR DE L'HYPERLEUCOCYTOSE.

Ces expériences ont fait l'objet d'une publication dans les *Annales de Dermatologie* en février 1932. Rappelons-les brièvement avec leurs conclusions.

Première série d'expériences :

*Réaction leucocytaire précoce à l'injection
de certains médicaments antisypilitiques chez
les sujets non sypilitiques.*

Neuf sujets indemnes de syphilis, quatre étaient porteurs de psoriasis, un d'eczéma, un de blennorragie, un de stomatite ulcéreuse de Vincent, un de lupus érythémateux, un dernier paludéen avec accès.

Chez tous, les réactions sérologiques étaient négatives. Les médicaments employés pour la réaction furent : le 914 à la dose de 0 gr. 15 ou 0 gr. 30 pour 8 d'entre eux, le bismuth pour le dernier.

Pour chacun d'eux, première numération leucocytaire à neuf heures, prise de sang pour réactions sérologiques, injection médicamenteuse, deux heures après, seconde numération.

Chez les neuf sujets, il existait un écart leucocytaire net entre les deux numérations, une leucopénie à la deuxième heure. On en concluait que l'injection de 914 ou de bismuth provoque, chez le sujet indemne de syphilis, une chute leucocytaire importante à la deuxième heure, que, chez lui, elle semble ne jamais donner une hyperleucocytose.

Deuxième série d'expériences :

Réactions leucocytaires précoces à l'injection de certains médicaments antisypilitiques chez les sujets syphilitiques.

On a choisi quinze sujets syphilitiques répartis en huit syphilis primaires, une syphilis secondaire, deux tertiaires dont une maligne, deux syphilis anciennes dont une bien traitée depuis cinq ans, une syphilis du névraxe, une syphilis héréditaire.

Les médicaments employés étaient le 914 pour les 11 premiers, le bismuth pour deux autres, le mercure pour le restant.

Tous les malades, sauf deux, ont réagi en hyperleucocytose.

On en concluait que l'injection de 914, de bismuth ou de cyanure de mercure provoque chez le syphilitique, et chez le syphilitique seulement, une hyperleucocytose précoce et constante.

Cette hyperleucocytose constituait donc un indice propre au syphilitique, auquel ceux qui le découvrirent donnèrent le nom de leucocyto-réaction de la syphilis.

Sur les treize malades que nous venons de citer, deux, avons-nous dit, ne présentaient pas une hyperleucocytose nette (1) ; il faut rappeler que la

1. Pour que nous considérions un écart leucocytaire comme net, pour que nous en tenions compte, il faut qu'il atteigne 1.000 éléments.

technique à cette époque n'avait pas encore été précisée, toutes les numérations n'étaient pas faites à la deuxième heure, phase optima de l'hyperleucocytose. Des deux malades qui ont fait une leucopénie, l'un avait été traité correctement depuis cinq ans, était-il guéri ? L'autre malade, à cette époque, fut considéré comme faisant partie de la part d'erreur de la réaction.

Voyons maintenant l'interprétation actuelle des cas de leucopénie, chez des syphilitiques, dont nous citerons plus loin les observations détaillées.

Trois malades, atteints respectivement de chancre syphilitique, syphilides papuleuses hypertrophiques des muqueuses, syphilides secondaires érosives avec roséole, tous trois présentant des réactions sérologiques fortement positives.

Chez ces trois malades, on pratique une leucocyto-réaction au novarsénobenzol, fait paradoxal, chez les trois elle est négative, ils présentent une leucopénie à la deuxième heure.

Chez ces trois malades on poursuit le traitement avec le médicament qui n'a pas donné la réaction attendue, les résultats sont les suivants : Le premier ne cicatrise pas, malgré la négativation de son Wassermann, la seconde fait des accidents d'une extrême gravité, la troisième exacerbe ses lésions pendant une si longue durée, qu'il n'est pas possible de dire qu'il s'agisse là, de réaction d'Herxheimer.

On était donc obligé de conclure que chez un syphilitique le médicament anti-syphilitique, qui donne une leucopénie transitoire à la deuxième heure après son injection, ou bien sera sans action sur l'infection, ou bien lui donnera un coup de fouet.

La leucopénie est donc le signe avant-coureur de la résistance au médicament qui la provoque.

Rassemblons maintenant les conclusions des expériences successives sur les modifications leucocytaires précoces apportées, soit par les rayons X, soit par l'autohémothérapie, soit par les médicaments anti-syphilitiques.

Ces modifications apparaissent suivant deux modalités opposées : l'hyperleucocytose, la leucopénie.

A l'hyperleucocytose ayant suivi l'irradiation en axiale de sujets syphilitiques, nous voyons succéder l'occultation d'une roséole.

A l'hyperleucocytose ayant suivi l'autohémothérapie, nous voyons succéder la régression de syphilides papuleuses.

D'autre part l'injection d'un médicament anti-syphilitique, (qui doit occulter et guérir), provoque, chez le syphilitique seul, une réaction en hyperleucocytose.

L'hyperleucocytose précoce transitoire de la deuxième heure est donc le signal biologique affirmant qu'une action thérapeutique efficace commence

à s'exercer sur une syphilis. Se produisant de manière élective chez le syphilitique, elle a de plus valeur diagnostique, puisque son existence peut être considérée comme un signe différentiel entre un sujet syphilitique et un sujet indemne de syphilis.

Cette réaction constituait ainsi la leucocyto-réaction positive de la syphilis, mais elle restait incomplètement définie tant que n'avait pas été saisie la valeur de la leucopénie chez le syphilitique. A ce sujet nous pouvons maintenant dire :

A la leucopénie ayant suivi l'irradiation régionale de sujets syphilitiques, on voit succéder l'exacerbation d'une roséole.

Si un médicament anti-syphilitique provoque, par exception, une leucopénie chez un syphilitique, ce médicament, ou bien exacerbe les manifestations syphilitiques, ou bien paraît n'avoir aucune action sur elles.

La leucopénie précoce transitoire provoquée, chez le syphilitique, est donc le signal biologique, soit de l'absence d'action thérapeutique du médicament employé, soit de son action néfaste ; elle est donc l'indice de la résistance, et constitue une leucocyto-réaction qualitative de la syphilis.

On nous dira que le sujet sain fait, lui aussi, une leucopénie à la suite de l'injection d'anti-syphilitiques, mais chez lui elle sera constante, il réagira de la même façon à tous les médicaments de la série anti-syphilitique ; le syphilitique, au contraire,

après avoir affirmé par une leucopénie sa résistance à un médicament, affirmera par une hyperleucocytose à un autre médicament anti-syphilitique, et la nature de son affection, et l'efficacité de ce dernier médicament, sans qu'on puisse, d'ailleurs, présumer que ce médicament sera bien toléré.

Nous pouvons maintenant classer les malades soumis à nos examens en trois catégories :

Le sujet indemne de syphilis, qui réagit toujours en leucopénie.

Le sujet syphilitique non résistant, qui réagit toujours en hyperleucocytose à tous les médicaments de la série anti-syphilitique, qui tous lui conviennent.

Le sujet syphilitique résistant, qui réagit en leucopénie au médicament auquel il résistera, en hyperleucocytose au médicament dont il acceptera l'aide.

Nous sommes donc loin de l'interprétation donnée par les auteurs étrangers à la leucocyto réaction lorsqu'ils disaient :

Hyperleucocytose, leucocyto-réaction positive, donc, syphilis ; leucopénie, leucocyto-réaction négative, pas de syphilis ; le premier terme est vrai, le second ne l'est pas.

Par ailleurs, il semble bien que cette leucocyto-réaction puisse prendre une portée plus générale, et, que pour certaines affections chroniques, autres que la syphilis, dont on tente la thérapeutique par une médication dite « spécifique », on puisse aussi

appuyer le diagnostic par le signe négatif ou positif de l'indice leucocytaire au médicament, et, suivant le résultat, choisir ce médicament ou l'écarter.

Un essai dans ce sens a été fait par le Dr Reiss de Shanghai qui a recherché quelle était, à la deuxième heure, la réaction du lépreux à l'antiléprol. L'expérimentation porte sur trois cas, et dans les trois cas il y eut hyperleucocytose à la deuxième heure.

Le Dr Reiss conclut que, dans la lèpre, la leucocyto réaction est positive à l'antiléprol et que cette réaction peut servir comme test biologique dans le diagnostic de la lèpre.

Nous ne saurions à l'heure actuelle accepter entièrement ces conclusions. En effet, pour que l'hyperleucocytose, après injection d'antiléprol, puisse prendre le nom de leucocyto-réaction de la lèpre, il faudrait qu'elle se produisît chez le lépreux, et chez le lépreux seulement, or il ne semble pas que la réaction ait été essayée chez le sujet indemne de lèpre. Ces conclusions deviendront donc valables, seulement si l'antiléprol injecté au sujet indemne de lèpre provoque constamment, chez celui-ci, une leucopénie.

Cet essai garde cependant de l'intérêt, car il nous permet d'appuyer sur ce que la leucocyto-réaction choisie comme test de la syphilis, se différencie de toutes les leucocytoses provoquées banales, celles des protéinothérapies, de la malaria-thérapie,

des chocs colloïdoclasiques, par sa spécificité (1).

Nous allons maintenant exposer la technique, fixée par de nombreux essais et tâtonnements, que les auteurs brestois appliquent à l'heure actuelle pour la recherche de la leucocyto-réaction et son interprétation.

1. A l'heure actuelle, cette spécificité n'a paru en défaut que dans quatre cas d'ictère catarrhal.

Technique de la leucocyto-réaction

Nous tenons dès l'abord à bien préciser que si l'on veut pratiquer cette réaction, il est nécessaire de s'astreindre de façon rigoureuse à respecter les moindres modalités de cette technique.

Ce respect de détails, qui peuvent paraître infimes, découragera peut-être, cependant, dans nos laboratoires, chaque jour, lorsque l'on pratique des réactions sérologiques, ou des cultures microbiennes, quelles minuties de technique n'exige-t-on pas ; les petites attentions que nous allons demander pour une réaction qui naît dans l'organisme, ne feront pas, pensons-nous, figure d'exigence vis-à-vis des précédentes.

Le sujet dont on va rechercher la réaction est vierge de traitement, ou bien, n'a subi aucun traitement depuis une durée d'au moins trois semaines (de nombreuses expériences et tâtonnements, avant de pouvoir préciser ce fait, ayant déjà montré qu'un traitement récent fausse la réaction, la condition est d'ailleurs facile à remplir, puisque tout traitement anti-syphilitique comporte des périodes de repos). S'il s'agit d'une femme, on opère en dehors

de la période des règles. Le sujet est à jeun depuis 8 heures au moins, on le place, assis ou couché, dans la pièce où les examens vont être faits, il n'en bougera pas avant la fin, une simple exposition au froid, une fatigue, peuvent donner une réaction leucocytaire qui entacherait la nôtre d'erreur. Pour les mêmes raisons la température de la pièce est maintenue constante.

Ayant laissé reposer le malade une demi-heure et réchauffé les mains (1), on fait alors une prise de sang au doigt, pour la numération de départ, et une prise de sang dans la veine pour les séro-réac-

1. Ce repos d'une demi-heure nous paraît nécessaire, afin que le milieu humoral, sur lequel on va agir, ait atteint son état d'équilibre.

Un malade venant du dehors doit avoir tout le temps de se réchauffer, s'il fait froid, de calmer son essoufflement, s'il a marché vite. Voici un exemple de l'erreur que peut donner une façon de procéder trop hâtive.

Observation 19. — Kerh..., 67 ans, 14 janvier 1933.

Il s'agit d'un sujet sain, sur lequel on voulait rechercher quelle était l'erreur dont il fallait se défier dans l'appréciation de l'écart leucocytaire. Pour ce faire on a pratiqué chez lui sans lui faire la moindre injection, des numérations leucocytaires toutes les demi-heures pendant deux heures. Il venait du froid, la première numération fut faite aussitôt l'arrivée : 1^{re} numération 4.112 ; 1/2 heure après : 6.168 ; 1 heure après : 6.682 ; 1 heure 1/2 après : 6.168 ; 2 heures après : 6.682. Il existait donc entre la première numération et celle de la deuxième heure, un écart de 2.056 leucocytes ; nous avons pensé qu'il était uniquement dû à ce que la numération avait été faite sitôt le sujet venu du froid entré, et nous avons pratiqué une sixième numération. 2 heures 1/2 après la première, le nombre des leucocytes était de 6.168.

La première numération supprimée comme fausse l'écart leucocytaire spontané subi en deux heures par notre sujet devenait inappréciable, ce qui était à prévoir.

tions de comparaison, on injecte ensuite immédiatement le médicament réactif dans la veine, sans retirer l'aiguille, s'il est intra-veineux, ou sinon, dans la fesse. On compte les globules (hématimètre de Hayem ou de Malassez) sans avoir besoin de faire la formule leucocytaire. Lequel des médicaments antisypilitiques injectera-t-on d'emblée ? Les auteurs brestois ont été progressivement amenés à penser que les arsenicaux et le bismuth donnaient les réactions les plus nettes, c'est donc à eux qu'ils s'adressent de préférence.

Parmi les arsenicaux, on emploie le novarsénobenzol à la dose de 0 gr. 15 ou 0 gr. 30. Pour l'enfant, c'est au sulfarsénol ou à l'acétylarsan qu'on a recours.

Parmi les composés bismuthiques, nous signalerons l'hydroxyde de bismuth (muthanol), à la dose de 2 cmc. contenant 15 centigrammes d'hydroxyde. L'Iodobismuthate de quinine (Quinby), une ampoule de 3 cmc. contenant 10 centigrammes de ce sel.

Pour les préparations mercurielles nous nous sommes borné à l'emploi du cyanure de mercure à la dose de 1 centigramme pour 2 cmc. d'eau.

Deux heures après l'injection, seconde prise de sang au doigt pour la seconde numération.

L'écart leucocytaire entre les deux numérations constitue la leucocyto-réaction au médicament employé.

Pour que l'on considère cet écart comme valable, il faut qu'il atteigne 1.000, sinon la réaction serait

à refaire 21 jours plus tard avec un second médicament. (Ceci pour un sujet pris à la période de repos de son traitement, s'il s'agit d'un sujet, non traité, en période d'accidents, on ne pourra refaire de leucocyto-réaction, la phase d'attente étant trop longue, on commence le traitement avec un autre médicament que celui qui a donné une leucocyto-réaction insuffisante).

Nous estimons actuellement que l'écart de 4.000 est largement suffisant pour qu'on puisse tenir compte de la réaction. Pour asseoir cette estimation, nous avons recherché quel pouvait être l'écart leucocytaire spontané chez un individu quelconque, en l'espace de deux heures, voici quelques résultats :

Observation 20. Personnelle. — G. L..., 20 ans, 18 janvier 1933.

Lupus et syphilis. Sans traitement depuis un mois.

Première numération : 7.196.

Numération deux heures après : 7.710.

Ecart leucocytaire spontané : + 514.

Observation 21. Personnelle. — Men..., 22 ans, 23 janvier 1933.

Erythrocyanose. Troubles trophiques.

Première numération : 8.224.

Deux heures après : 8.224.

Ecart leucocytaire spontané nul.

Observation 22. Personnelle. — Bay..., 23 ans, 28 janvier 1933.

Blennorragie.

Première numération : 9.252.

Deux heures après : 9.252.

Ecart leucocytaire spontané nul.

Observation 23. Personnelle. — Can..., 26 ans, 30 janvier 1933.

Blennorragie.

Première numération : 10.734.

Deux heures après : 11.308.

Ecart leucocytaire spontané + 574.

Nous voyons que dans tous les cas l'écart leucocytaire spontané, à la deuxième heure, est loin de 1.000, nous croyons donc nous être mis à l'abri de cette cause d'erreur en admettant ce chiffre comme chiffre limite.

Si l'écart atteint ce chiffre et qu'il s'agisse d'une hyperleucocytose, la réaction est dite : leucocyto-réaction positive d'emblée.

On peut conclure que le sujet est syphilitique et que le médicament lui convient, (ceci sans pouvoir prévoir l'intolérance). S'il s'agit d'une leucopénie, la leucocyto réaction est dite négative d'emblée, ce qui ne veut pas dire que le sujet n'est pas syphilitique, mais seulement que sa syphilis est résistante au médicament employé. S'il est nécessaire de commencer le traitement aussitôt, (syphilis au

début, syphilis non traitée présentant des accidents) on emploiera donc tout autre médicament. S'il n'est pas nécessaire d'aborder immédiatement le traitement (sujets dits guéris, sujets mis au repos et ne présentant pas d'accidents) on attendra 21 jours, et l'on pratiquera une nouvelle leucocyto-réaction avec un autre médicament. Si elle est positive, ce qui arrive le plus souvent, la leucocyto-réaction est dite : leucocyto-réaction à indice primitif de résistance, positive secondairement ; le sujet est syphilitique, on peut commencer le traitement avec le médicament qui a donné une leucocyto-réaction positive.

Il est préférable, comme nous l'avons dit, de recommencer la leucocyto-réaction avec un médicament différent, cependant, on a quelquefois obtenu des leucocyto-réactions positives avec des médicaments qui avaient d'emblée donné une leucocyto-réaction négative ; ce qui montre que la résistance n'est pas un phénomène immuable, que des modifications spontanées du milieu humoral peuvent se produire qui permettent à un individu d'accepter l'aide d'un médicament qu'il refusait d'abord. Ce fait est d'ailleurs constaté cliniquement depuis longtemps. La leucocyto-réaction n'a donc de valeur que pour le moment où elle est pratiquée, elle indique de plus, si elle est négative, le médicament à ne pas employer dans le traitement d'attaque.

Si les réactions du malade se produisent en leucopénie à tous les médicaments spécifiques, ou

bien, il s'agit d'un sujet indemne de syphilis, ou bien, d'un sujet dont la syphilis ne saurait bénéficier d'aucun des traitements habituellement employés. La leucocyto-réaction dans ce cas est dite : négative totale.

Il est à remarquer que chaque fois que la leucocyto-réaction s'est montrée négative à deux médicaments, jamais aucune des réactions sérologiques ne fut positive.

Il nous reste à parler des rares cas, dans lesquels l'écart leucocytaire n'a pas atteint 1.000, on considère alors la leucocyto-réaction comme indifférente, on doit la refaire.

Si le sujet est un syphilitique, il n'en reste pas moins qu'il sera judicieux de ne pas employer le médicament ayant donné chez lui une leucocyto-réaction indifférente.

Cette technique exposée, abordons les observations, qui doivent accréditer la réaction des auteurs brestoïis.

Observations

Les observations de malades que nous allons exposer furent prises dans le service du D^r Goin, à l'hospice civil de Brest, et dans le service du D^r Daoulas, son collaborateur, à l'Hôpital Maritime de la même ville.

Pour chacune d'elles, nous donnons, comparative-ment à la leucocyto-réaction, les examens sérologiques et, lorsqu'il y a lieu, microscopiques, pratiqués au même moment.

Le nombre relativement réduit de ces observations, tient à ce que l'on a dû les trier de la façon la plus rigoureuse, éliminant la plupart des expériences de début (1), qui toutes nous étaient favorables, mais pour lesquelles des fautes de technique avaient été commises (relativement à la technique qui est conçue actuellement).

Ces observations sont classées de la façon suivante :

I. — Sujets témoins, indemnes de syphilis.

II. — Sujets à leucocyto-réaction positive d'emblée.

1^o Syphilis, avec ou sans accidents, confirmés ou affirmés par les examens habituels de laboratoire (B.-W., Hecht, Vernes, Meinicke, recherche du tréponème).

1. La plupart de ces observations, maintenant périmées, ont été publiées, à l'époque, dans différents bulletins de dermatologie.

2° Syphilis, avec ou sans accidents, pour lesquels les examens habituels de laboratoire sont négatifs.

III. — Sujets à leucocyto-réaction négative d'emblée, positive secondairement.

Divisées comme les observations du chapitre précédent.

IV. — Sujets à leucocyto-réaction indifférente.

Dans chacune des séries concernant les syphilitiques, nous avons mis, autant qu'il nous a été possible, les observations dans l'ordre suivant : sujets atteints d'accidents primitifs, sujets atteints d'accidents secondaires et tertiaires, syphilis nerveuses, syphilis conjugales, syphilis latentes, syphilis héréditaires.

I. — Sujets témoins, indemnes de syphilis.

a) LEUCOCYTO-RÉACTION AUX ARSENICAUX.

Observation 24. Dr GOUIN. — Le M..., 6 ans, 23 janvier 1930.

Consulte pour teigne. Rien dans les antécédents héréditaires ne peut faire soupçonner la syphilis.

B.-W. : — — — —. V. : 0.

Le 23 janvier 1930, à 9 heures on fait une prise de sang au doigt pour une première numération, on injecte 0 gr. 03 de sulfarsénol, et on fait deux heures après la seconde numération.

Première numération : 7.196.

Deuxième numération : 6.168.

Leucocyto-réaction négative : — 1.028.

A. Domain

Observation 25. Dr GOUIN. — S..., 35 ans, 30 novembre 1929.

Paludéen, vient d'avoir un accès avec élévation thermique à 39°.

Acétylarsan : 2 cmc. Leucocyto-réaction négative : — 2.056.

Observation 26. Dr GOUIN. — Ph..., Matelot, 22 ans, juillet 1929.

Stomatite ulcéreuse de Vincent.

B.-W. et Meinicke négatifs.

Néo : 0 gr. 15. Leucocyto-réaction négative : — 6.920.

Observation 27. Dr GOUIN. — Sbal..., soldat colonial, 37 ans, juillet 1929.

Paludisme.

B.-W. et Meinicke négatifs.

Néo : 0 gr. 15. Leucocyto-réaction négative : — 3.400.

Observation 28. Personnelle. — G..., 19 ans, 23 décembre 1932.

Psoriasis généralisé.

B.-W. : — — — —. V. : 0.

Novarsénobenzol : 0 gr. 15.

Leucocyto-réaction négative : — 1.542.

b) LEUCOCYTO-RÉACTION AU BISMUTH.

Observation 29. Personnelle. — Le C..., 22 ans, 4 décembre 1931.

Orchite blennorragique.

W. : — — — —. V. : 0, index 1.

Quinby : 3 cmc. Leucocyto-réaction négative : — 1.642.

Observation 30. Personnelle. — M, B..., sujet sain, 24 décembre 1930.

B.-W. : — — — —. V. : 0.

Bismuth. Leucocyto-réaction négative : — 1.028.

Observation 31. Personnelle. — M. P..., 52 ans, 22 janvier 1932.

Lupus érythémateux.

B.-W. (— — — +). Index 1 (— — — — à 3).

Vernes : 2.

Quinby. Leucocyto-réaction négative : — 2.570.

Le 23 décembre 1932, on pratique une nouvelle leucocyto-réaction, cette fois, avec du novarsénobenzol.

Novarsénobenzol : 0 gr. 15. Leucocyto-réaction négative : — 3.084.

Observation 32. Personnelle. — C..., Andrée, 19 ans, 3 septembre 1932.

Sujet sain.

B.-W. — — — —, index 4.

Quinby. Leucocyto-réaction négative : — 1.028.

c) LEUCOCYTO-RÉACTION AU MERCURE.

Observation 33. Personnelle. — Des..., 23 ans, 5 janvier 1932.

Sujet sain.

W. : — — — —, ind. 1, Vernes : 0.

Enesol : 0 gr. 15. Leucocyto-réaction négative : — 1.800.

Observation 34. Personnelle. — Brey..., 32 ans, 22 décembre 1932.

Blennorrhagie.

B.-W. — — — —, V. : 0.

Cyanure de mercure. Leucocyto-réaction négative
— 1.542.

Nous venons de citer 11 observations concernant des sujets atteints d'affections diverses, pris au hasard dans le Service, tous ont réagi par une leucopénie à la deuxième heure après l'injection d'un médicament anti-syphilitique, alors que le syphilitique soumis aux mêmes conditions réagit en hyperleucocytose.

De ce fait, la spécificité de la réaction paraît donc bien établie. Nous n'avons pu essayer la réaction dans les maladies aiguës.

Parmi les affections sur lesquelles nous avons pu expérimenter, seuls font jusqu'ici exception à la règle, quatre cas d'ictère catarrhal bénin, pour lesquels le Meinicke était d'ailleurs positif, et quelques cas de lichen plan, or, concernant cette dernière affection, la question de la nécessité d'un terrain syphilitique préalable pour que la dermatose apparaisse, est encore discutée, la positivité de la leucocyto-réaction ne serait qu'un appoint sérieux à cette hypothèse.

II. — Leucocyto réaction positive d'emblée.

1. SYPHILIS, AVEC OU SANS ACCIDENTS, CONFIRMÉES PAR LES MÉTHODES HABITUELLES DE LABORATOIRE.

a) *Leucocyto-réaction pratiquée à l'aide des arsénicaux.* (Novarsénobenzol, sufarsénol, acétylarsan).

Observation 35. Dr GOUIN. — C..., Georges, 11 février 1930.

Chancre du sillon balano-préputial. Coût contaminant remontant à 15 jours.

Recherche du tréponème positive. B.-W. — + — +.

Index hémolytique 1 (— — — — à 3).

Injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

Première numération : 12.336.

Deuxième numération, deux heures après : 13.364.

Leucocyto-réaction positive à + 1.028.

Observation 36. Dr GOUIN. — M..., 25 novembre 1931.

Ulcérations du gland et du frein.

Tréponème +. W. — — — +. Index 3. Vernes : 8
0 gr. 30 de novarsénobenzol. Leucocyto-réaction
positive. + 3.598.

Observation 37. Dr DAOULAS. — Mar..., Roger, 20 ans,
15 mai 1929.

Chancre syphilitique.

Tréponème +. B.-W. : — — — —. Meinicke —.

0 gr. 15 de novarsénobenzol. Leucocyto-réaction
positive + 1.630.

Observation 38. Dr GOUIN. — Dan... J., 14 février 1930.

Chancre du gland. Coût contaminant il y a 15 jours.

Tréponème +. B.-W. : — — — —. Index 2.

0 gr. 30 de novarsénobenzol. Leucocyto-réaction positive : +. 1.028.

Observation 39. Dr DAOULAS. — Sal..., 21 ans, recrue, mars 1929.

Chancre cicatrisé. Roséole.

B.-W. : + + + +.

0 gr. 15 de novar. Leucocyto-réaction positive : + 2.300.

Observation 40. Dr GOUIN. — L. Ga..., Emile, 4 novembre 1931.

Vu le 17 juin 1931 avec chancre de la main et roséole. Traité depuis par le novarsénobenzol. Son mois de mise au repos ayant pris fin le 4 novembre 1931, on fait une prise de sang et une leucocyto-réaction.

B.-W. : + + + +. V. : 27.

Néo : 0 gr. 30 Leucocyto-réaction positive + 2.570.

Observation 41. Dr GOUIN. — Leb... J., 18 ans, 20 septembre 1932.

Chancre des grandes lèvres en octobre 1932.

Présente actuellement une éruption généralisée de syphilides psoriasiformes.

B.-W. : + + + +. Index 3.

Novarsénobenzol : 0 gr. 15. Leucocyto-réaction positive : + 1.542.

Observation 42. Dr DAULAS. — Min... L., 31 mars 1929.

Gomme parotidienne (chancre en 1919).

B.-W. : + + +.

Novarsénobenzol : 0,15. Leucocyto-réaction positive :
+ 3.600.

Observation 43. Dr DAULAS. — Daur... L., soldat, 38 ans,
12 décembre 1929.

B.-W. : + + + +.

Novarsénobenzol 0 gr. 15. Leucocyto-réaction posi-
tive : + 5.600.

Observation 44. Dr DAULAS. — Lag... J., maître fourrier
en retraite.

Troubles mentaux.

B.-W. dans le sang + + + +. Liquide céphalo-
rachidien : B.-W. : + + + +.

Novarsénobenzol 0 gr. 15. Leucocyto-réaction posi-
tive : + 1.500.

Observation 45. — P. Steph..., 16 ans.

Hérédo. Souffre des yeux depuis l'âge de 2 ans.

B.-W. : — + + +. Index 3. V. = 27.

7 septembre 1932. Reçoit sulfarsénol 0,06. Leucocyto-
réaction positive : + 4.112.

b) *Leucocyto-réaction pratiquée avec le bismuth.*
Iodo-bismuthate de quinine. Quinby.

Observation 46. Personnelle. — Laf..., 52 ans, 11 février
1932.

Syphilome ano-rectal.

W. : — — + + . Index 3. Vernes : 4.

Quinby : 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.084.

Observation 47. Personnelle. — Mme Cr..., 20 novembre 1930.

Syphilis conjugale.

B.-W. : — + + + . Index 3. Meinicke négatif.

V. : 0.

Quinby : 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 4.626.

Observation 48. Personnelle. — Mme Cab... Marie, 1932.

Traitée depuis sept ans (Brest, Toulon, Paris).

Le B.-W. est irréductible, pas d'accidents.

24 novembre 1932 : B.-W. : + + + + . V. : 38.

29 décembre 1932 : Quinby 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.084.

Observation 49. Personnelle. — Gu... Alexandre, 36 ans, 16 décembre 1932.

Syphilis ancienne (plaques muqueuses en 1928) insuffisamment traitée. Présente des syphilides érosives, anales, presque phagédéniques.

B.-W. : — — + + . Index 3. V. : 53.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 4.626.

c) *Leucocyto réaction au cyanure de mercure.*

Observation 50. Personnelle. — Mme P... Jeanne, 23 ans 1/2, 29 décembre 1932.

Malade envoyée à la consultation par la maternité de Brest. Elle a fait dans cet établissement, il y a trois semaines, une fausse couche de deux

mois. Elle avait, il y a un an, accouché à terme d'un enfant, atteint d'omphalocèle, mort 18 jours après. Père vivant, bien portant, mère morte à 34 ans de grippe. Trois frères en bonne santé. Mari en traitement depuis un mois à l'Hôpital Maritime pour ulcération de la verge, reconnue syphilitique. La femme ne présente actuellement aucun accident, ni cutané, ni muqueux, la rate est normale.

Le 16 décembre 1932 : prise de sang : B.-W. : + + +.
Index 3. Vernes à 73.

Le 29 décembre 1932 : leucocyto-réaction positive : + 3.084.

Observation 51. Personnelle. — G..., 28 ans, prostituée, 17 novembre 1932.

Syphilis latente. Pas d'accidents, pas de fausses couches, nie tout traitement.

B.-W. : + + + +, Index 2. Vernes : 53.

27 décembre 1932 : Cyanure : 1 cgr. Leucocyto-réaction positive : + 3.084.

Observation 52. Personnelle. — Touf..., 30 ans.

Syphilis latente. Entrée par ulcère de jambe.

B.-W. : + + + +. Index 3. V. : 78.

N'a jamais eu d'accidents cutanéomuqueux, marquant le début d'une syphilis. Quatre grossesses, deux fausses couches.

11 janvier 1933 : Cyanure de mercure : 0 gr. 01. Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

2. — SYPHILIS AVEC OU SANS ACCIDENTS POUR LESQUELLES
LES EXAMENS DE LABORATOIRE RESTENT MUETS.

a) *Leucocyto-réaction aux arsenicaux.*

Observation 53. Dr GOUIN. — Men..., 26 novembre 1929.

Ulcère de jambe avec gonflement de la malléole interne
du tibia et périostite. Syphilis tertiaire.

B.-W. : — — — —. Index 2.

Novarsénobenzol 0 gr. 30. Leucocyto-réaction posi-
tive : + 1.542.

Le malade fut nettement amélioré par le traitement
institué à partir de ce jour.

Observation 54. Dr GOUIN. — Leq..., 7 février 1930.

Ulcère de jambe d'origine syphilitique. Traité il y a
12 ans pour ulcère de jambe à sérologie positive.

Actuellement : Vaste ulcère de jambe.

Sérologie négative.

Après 0 gr. 30 de novarsénobenzol : Leucocyto-réac-
tion positive : + 2.066.

Observation 55. Dr GOUIN. — Mal..., 23 octobre 1930.

Ostéite du plateau tibial.

W. : — — — —. Index $4/2$. Meinicke —. Vernes : 0.

Reçoit novarsénobenzol, 0,30. Leucocyto-réaction
positive : + 7.206.

On commence un traitement au novarsénobenzol, le
malade faisant rapidement de l'intolérance, on
passe au bismuth : cicatrisation rapide.

Observation 56. Dr GOUIN. — Baz..., 3 février 1930.

Syphilis ancienne latente.

Sérologie négative.

Reçoit novarsénobenzol, 0,30. Leucocyto-réaction positive : + 2.066.

Observation 57. Dr GOUIN. — Maiz..., 12 février 1930.

Syphilis ancienne avouée. Actuellement latente.

Sérologie négative.

Novarsénobenzol, 0 gr. 30. Leucocyto-réaction positive : + 3.598.

Observation 58. Dr GOUIN. — Gay..., 27 novembre 1920.

Syphilis latente, sans traitement.

Ulcère face antéro-interne 1/3 supérieur de la jambe gauche, survenu à la suite d'un traumatisme et va s'agrandissant.

B.-W. : — — — —. Index à 3.

Acétylarsan : 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 6.140.

La cicatrisation complète est obtenue en un mois avec 2 gr. 55 de novarsénobenzol.

Observation 59. Personnelle. — K... E., 28 ans, prostituée.

Syphilis latente. 2 fausses couches gémellaires de 7 mois.

W. : — — — —. Index 3. V. : 0.

Novarsénobenzol 0,30. Leucocyto-réaction positive : + 1.542.

Observation 60. Personnelle. — Ves... Anne, 24 juin 1932.

Syphilis latente (scrofulate de vérole).

Malade vue une première fois le 16 décembre 1931,

présentait des ulcères à la face interne des deux jambes.

Sérologie négative.

On fait une biopsie, on trouve des cellules géantes sur la coupe.

Un traitement par radiothérapie sympathique est institué (irradiation du triangle de Scarpa), les ulcères cicatrisent.

Consulte à nouveau le 13 juin 1932 ; elle présente deux gommés ulcérées à la face externe de la jambe gauche.

Sérologie négative. On fait une leucocyto-réaction.

Novarsénobenzol 0,15. Leucocyto-réaction positive
+ 5.654.

Après le Néo : B.-W. : — — ++. V. : 0.

La malade se montrant intolérante au Néo, le traitement est continué avec du bismuth.

La cicatrisation s'accomplit.

Observation 61. D^r GOUIN. — Ma..., prostituée, 4 février 1930.

Un chancre en 1916. Traitée du 5 août au 20 octobre 1917, puis, aucun traitement. Actuellement : sérologie négative.

Novarsénobenzol 0,30. Leucocyto-réaction positive :
+ 1.542.

Observation 62. D^r GOUIN. — Le F..., 39 ans, 7 janvier 1930.

Asthme avec prurigo de Hébra.

Deux enfants, un aliéné. Une fausse couche de 3 mois, Sérologie négative.

Néo 0,30. Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

Mise au traitement. Disparition du prurigo, les crises d'asthme deviennent très espacées, de faible intensité.

Observation 63. Dr DAULAS. — Kerb... V., soldat colonial.
15 juin 1930.

Syphilis ancienne, latente. Chancre en 1922. Traité cinq ans, supposé guéri. Ancien paludéen et dysentérique.

Sérologie négative.

Néo 0,15. Leucocyto-réaction positive : + 8.100.

Observation 64. Dr GOUIN. — Cou... J., 32 ans, 20 janvier 1930.

Syphilis ancienne, avec accidents nerveux.

Dysarthrie avec troubles moteurs du membre supérieur gauche.

Anciennement traité à l'Hôpital Maritime, de 1923 à 1928.

Actuellement : Sérologie négative.

Examen du liquide céphalo rachidien : négatif.

Néo : 0,15. Leucocyto-réaction positive : + 2.570.

Observation 65. Dr GOUIN. — Le C... Henriette, 19 novembre 1929.

Syphilis latente. (Chancre de la paroi vaginale droite le 9 octobre 1924).

Sérologie positive.

Traitée correctement d'octobre 1924 à mai 1929. Considérée comme guérie, la sérologie est depuis longtemps négative.

19 novembre 1929. Néo 0,15. Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

Revue en décembre 1934, malgré le traitement continué correctement, la sérologie est redevenue positive, sans d'ailleurs que la malade fasse le moindre accident apparent.

Observation 66. Personnelle. — Har..., 23 ans, 7 janvier 1933.

Syphilis conjugale latente. (Mari soigné en 1930 à la marine pour chancre accompagné de sérologie positive). Femme : B.-W. : — — —. Index 3.

Néo 0,15. Leucocyto-réaction positive : + 3.684.

Observation 67. Dr GOUIN. — Mme Jo..., 2 janvier 1930.

Syphilis conjugale. (Chancre du mari en 1917, mal traité depuis, a fait depuis des accidents secondotertiaires).

Chez la femme pas d'accidents apparents.

Sérologie négative.

Novarsénobenzol : 0,30. Leucocyto-réaction positive :
+ 2.570.

Observation 68. Dr GOUIN. — M. S..., 57 ans, 8 août 1930.

Syphilis conjugale. Présente du lichen plan (quatre grossesses, dont deux fausses couches. Une fille idiote âgée de 29 ans).

Sérologie négative.

Novarsénobenzol : 0,30. Leucocyto-réaction positive :
+ 1552.

Observation 69. Dr GOUIN. — Mme de M..., 27 décembre 1929.

Syphilis conjugale. Jamais d'accidents.

Sérologie négative.

(Chancre du mari en 1923, il présente actuellement

une exostose du plateau interne du tibia, apparue depuis quelques années, ainsi qu'une orchite syphilitique).

Novarsénobenzol : 0,30. Leucocyto-réaction positive + 3.598.

Observation 70. Dr DAOULAS. — La..., 4 décembre 1929.

Syphilis latente. Chancre ancien, à sérologie positive,

Correctement traité et admis comme guéri.

Sérologie négative.

Néo : 0,15. Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

Observation 71. Dr GOUIN. — Pi..., 13 janvier 1930.

Syphilis ancienne, supposée guérie.

Chancre en décembre 1922, avec sérologie négative ;

en avril 1923, roséole avec W. : + + + + ; on

institue un traitement continué depuis.

Actuellement sérologie négative.

Novarsénobenzol, 0 gr. 30. Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

Observation 72. Dr GOUIN. — Zw... Edmond, 7 ans, 2 janvier 1930.

Hérédo (fils de la malade objet de l'observation 26).

Sérologie négative.

Reçoit Acétylarsan infantile 2 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 2.056.

Observation 73. Dr GOUIN. — Cott..., 21 janvier 1930.

Hérédo. Eczéma généralisé.

Sérologie négative.

Novarsénobenzol, 0 gr. 30. Leucocyto-réaction positive : + 1.542.

Observation 74. Dr GOUIN. — S..., 29 ans, 5 novembre 1931. Fille de la malade de l'observation 27).

Syphilis héréditaire. Parle difficilement. Ne sait ni lire ni écrire.

Sérologie négative.

Novarsénobenzol, 0 gr. 30. Leucocyto-réaction positive : + 4.112.

Fut par la suite améliorée par le traitement.

Observation 75. Dr GOUIN. — De M..., 21 mois, 27 décembre 1924.

Syphilis héréditaire (fille de la malade de l'observation 28).

Sulfarsénol. Leucocyto-réaction positive : + 2.056.

Observation 76. Thèse du Dr DEVAUX. — M. L. J..., 12 ans, 14 février 1931.

Syphilis héréditaire (père dans un asile d'aliénés, mère ayant eu 7 grossesses et 3 fausses couches).

Consulte pour adénite cervicale.

Sulfarsénol : Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

On continue le traitement, l'adénite diminue.

Observation 77 (Thèse de DEVAUX). — T..., 9 ans, 19 mars 1930.

Syphilis héréditaire (diagnostic par André Léri, de Paris). Urine au lit.

Sérologie négative.

Sulfarsénol. Leucocyto-réaction positive : + 1.542.

Observation 78. Dr GOUIN. Thèse de DEVAUX. — R... El.;

Marie, 2 ans, 15 novembre 1929.

Syphilis héréditaire. Née en pleine syphilis secondaire de la mère.

Acétylarsan infantile : 1 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 1.542.

Observation 79 (Thèse de DEVAUX). — M... Eugène, 2 mois, 25 novembre 1929.

Père syphilitique tertiaire ne se soignant pas.

Mère ayant fait deux fausses couches, et dont la sérologie est positive.

Acétylarsan : 1 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.596.

Observation 80 (Thèse de DEVAUX). — Gr. Ch..., 9 ans, 3 janvier 1930.

Syphilis héréditaire (Mère disparue. Père colonial, niant tout antécédent vénérien). Présente une très forte diminution intellectuelle.

Voûte ogivale, dystrophie dentaire (incisives médianes géantes).

Sérologie négative. Examen du liquide céphalo-rachidien négatif.

Acétylarsan infantile : 2 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.084.

Observation 81. Dr GOUIN. — Fl... Edmonde, 10 janvier 1930.

Hérédo, née en pleine syphilis secondaire de la mère.

Acétylarsan infantile. Leucocyto-réaction positive : + 4.112.

Observation 82. Dr DEVAUX. — Liq... Louis, 2 ans, 23 février 1934.

Syphilis héréditaire (Père inconnu. Mère au nez effondré, au palais ogival à voûte perforée. Soignée dans le Service pour gommès de la jambe et du coude ; n'a pas suivi son traitement).

L'enfant ne présente pas de stigmates. Bordet-Wassermann : — — — —.

Sulfarsénol : 0,03. Leucocyto-réaction positive :
+ 4.469.

Observation 83. Dr GOUIN. — Mme Au..., 21 février 1934.

Syphilis conjugale latente. Trois fausses couches.

Reçoit Quinby 3 cmc. Leucocyto-réaction positive :
+ 1.022.

Observation 84. Personnelle. D... S. M., décembre 1934.

Syphilis latente : ulcérations chroniques des jambes.

W. : — — — —. Index 1. V. : 0.

Trois enfants morts en bas âge.

Quinby 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 2.056.

Amélioration nette par le traitement bismuthique.

Observation 85. Dr GOUIN. — G... Louise, 20 ans, 12 janvier 1932.

Tuberculose et syphilis associées : B.-W. : — — —.
Vernes : 0.

Se présente à la consultation dans un état pitoyable, elle est couverte de lésions croûteuses suppuratives, nauséabondes, rappelant le lupus, sur la face, occupant les joues, les lèvres, le menton, descendant jusqu'à la base du cou, sur la main

gauche, qui en est déformée en flexion ; un large placard occupe la fesse droite.

On pratique la réaction.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 2.570.

Par la suite, le traitement produit une amélioration remarquable.

Observation 86. Dr GOUIN. — D..., 30 ans.

Syphilis en 1925. Plusieurs années de traitement, supposé guéri, n'est plus traité.

B.-W. : — — — —. Vernes : 0.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.084.

Observation 87. Dr GOUIN. — Mme M..., 40 ans, 1931.

Syphilis conjugale latente (mari mort syphilitique, soigné comme tel, lichen plan).

W. : — — — —. Vernes : 0.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 2.670.

Observation 88. Dr GOUIN. — Mlle L..., 1^{er} décembre 1931.

Syphilis héréditaire. Lupus érythémateux. Père mort syphilitique, fou, à Quimper.

W. : — — — —. Ind. 3. Vernes : 0.

Quinby, 3 cmc. L. r. : + 3.084.

Observation 89. Dr GOUIN. — Le F..., 18 décembre 1930.

Syphilis héréditaire (syphilis avouée de la mère, actuellement aliénée mentale).

Opéré, à Saint-Antoine, pour ulcus gastrique, par le
Dr Dumas.

Souffre autant qu'avant l'intervention. Violentes
douleurs épigastriques 4 ou 5 heures après les
repas. Ni vomissements, ni constipation.

B.-W. : — — — —. Vernes : 0.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.598.

Le traitement bismuthique fit ce que la chirurgie
s'efforçait de faire, les douleurs s'atténuèrent rapi-
dement, disparurent.

Depuis, revu, il reste cliniquement guéri.

Observation 90. Personnelle. — M. S..., 26 janvier
1932.

Hérédo-W. : — — — —. Ind. 3. Vernes : 0.

Consulte pour un lupus érythémateux.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 1.028.

Guérie depuis, moitié par le bismuth, moitié par les
sels d'or.

Observation 91. Personnelle. — Rig... Marise, 26 ans,
5 décembre 1932.

Syphilis héréditaire.

Deux fausses couches, de deux et cinq mois, sur
quatre grossesses. Un frère épileptique, interné
à Quimper. Un autre frère présentant des stig-
mates de syphilis héréditaire (nez en lorgnette).

Consulte pour ulcère de jambe. B.-W. : — — — —.
Vernes : 0. Ind. 3.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : +
2.570.

Voici cinquante-sept observations de leucocyto-

réaction positive d'emblée : Dix-huit sont relatives à des malades dont la syphilis était confirmée, soit par la présence du tréponème dans les lésions, soit, et c'est la majorité des cas, par les réactions sérologiques positives, la leucocyto-réaction paraît n'être là qu'une affirmation de plus ; trente-sept sont relatives, soit à des manifestations variées de la syphilis, soit à des syphilis latentes ou héréditaires, pour lesquelles les réactions sérologiques, les recherches microscopiques habituelles, sont impuissantes à appuyer les faits cliniques, la leucocyto-réaction seule, vient confirmer ces faits, sa valeur diagnostique s'affirme donc.

Les observations qui vont suivre montreront qu'elle ne se borne pas là, et que tout en se montrant un indice remarquable de la nature de l'affection, elle est, de plus, un indice individuel quant au choix du médicament d'attaque.

III. — Leucocyto-réaction négative ou nulle d'emblée, mais positive à un autre médicament anti-syphilitique. Prévision des résistances.

1. SYPHILIS AVEC ACCIDENTS ET RÉACTIONS DE LABORATOIRE POSITIVES.

Leucocyto-réaction aux arsenicaux.

Observation 92. D^r GOUIN. — Z..., sujet italien, 4 avril 1930.

Chancres avec adénite. Tréponème positif.

B.-W. : + + + +.

Novarsénobenzol, 0 gr. 30. Leucocyto-réaction négative : — 2.570.

On continue néanmoins le traitement avec du 914.

A 5 gr. 75 de 914, le B.-W. est devenu négatif, mais le malade présente toujours un chancre non cicatrisé, et ses adénopathies non modifiées.

Le malade laissé au repos 15 jours, on fait une nouvelle leucocyto-réaction avec du bismuth le 23 mai 1930.

Quinby, 3 cmc. Leucocyto-réaction positive : + 3.598.

Le malade quitte le service et part pour l'Italie.

Observation 93. Dr GOUIN. — L. G..., 40 ans, 14 août 1930.

Consulte le 14 août. A ce moment la malade présente des syphilides papulo-hypertrophiques de l'anus et des grandes lèvres.

B.-W. : + + +. Index : 2.

Elle est soumise au traitement du novarsénobenzol.

Le 4 septembre à la quatrième injection, les lésions vulvaires ont disparu, mais les faces palmaires et plantaires, les avant-bras, présentent des syphilides secondaires. Un frottis, fait sur les éléments du bras, montre du tréponème. La malade est mise au Quinby. Elle suit irrégulièrement son traitement (3 gr. 60 de 914 et 2 bismuth) et fait une absence du 16 octobre au 3 décembre, date à laquelle elle revient nous voir.

Ce jour, les syphilides palmaires ont disparu, mais les avant-bras présentent des syphilides papuleuses,

les unes en nappe psoriasiforme, les autres à éléments nécrotiques.

La malade se laisse hospitaliser.

Il s'agit d'une syphilis insuffisamment traitée et qui évolue vers une syphilis d'allure grave.

Le 4 décembre 1930, on décide de faire une leucocyto-réaction à la malade : 0 gr. 30 de 914.

Première numération : 7.196.

Deuxième numération : 6.682.

Leucocyto-réaction indifférente, en négative : — 514.

B.-W. : + + + +. Meinicke : + + + +.

Nous concluons donc que le novarsénobenzol ayant déterminé une leucopénie et non une leucocytose, n'aura pas d'effet favorable. Mais la leucocyto-réaction n'étant pas une méthode classique, nous passons outre, et soumettons cependant la malade au 914. La première injection a déterminé de la céphalée.

11 décembre : Deuxième injection 0 gr. 45, réaction identique, les lésions cutanées semblent s'améliorer.

14 décembre : A côté d'éléments améliorés, certaines papules se recouvrent de croûtelles noirâtres, et les éléments psoriasiformes de nouvelles squames abondantes.

19 décembre : Troisième injection 0 gr. 45. Intolérance, nausées.

20-21 décembre : Tous les éléments papuleux deviennent nécrotiques, les placards psoriasiformes des avant-bras s'infiltrant et sont couverts de squames (la recherche des tréponèmes dans les éléments nécrotiques est négative).

26 décembre : Quatrième injection 0 gr. 60 : Nausées, vomissements, aucune modification des éléments.

2 janvier 1931 injection de 0 gr. 60. Adrénaline : Nausées, vomissements, pas d'amélioration ; mais des lésions ovalaires érosives apparaissent aux grandes lèvres, dans ces syphilides érosives on ne trouve pas de tréponèmes.

La racine des cuisses, le bas-ventre, les lombes se recouvrent de syphilides psoriasiformes.

8 janvier (6^e injection, 0 gr. 60) : Intolérance, d'où impossibilité d'augmenter la dose. Les anciennes lésions papuleuses, nécrotiques et psoriasiformes, semblent fixées. Les plaques érosives sont disparues.

14 janvier : Une septième injection de novarsénobenzol 0 gr. 60. Les plaques muqueuses vulvaires disparaissent les jours qui suivent, un léger ictère fugace apparaît 24 heures, sans décoloration des selles, les doigts deviennent blancs à plusieurs reprises. Ces crises blanches ne sont pas douloureuses.

Le 20 janvier, tout le corps de la malade devient rouge, la température est à 38° ; 21 janvier, la peau est érythrodermique avec desquamation furfuracée.

Les téguments sont légèrement œdématiés, le doigt y détermine une dépression blanchâtre, et l'ongle trace une raie blanche.

Chacune des lésions spécifiques est devenue jambonnée, plus rouge, vineuse, les squames fixes, psoriasiformes sont tombées, chacune des lésions est entourée d'un halo de 5 à 6 millimètres (blanc nacré) semblable aux lésions de psoriasis, cicatrisées par un acide chysophanique.

Ces lisérés, blancs bleuâtres, réunissent les placards spécifiques entre eux. Ces halos blanchâtres n'existent qu'aux membres supérieurs et coexistent avec les cri-

ses blanches des doigts. Ce jour 21 janvier le Vernes est à 2, le Meinicke +. Le B.-W. (— — — +), index hémo-lytique : 2.

22 janvier : Le prurit s'installe complètement, l'érythrodermie augmente ; certains éléments syphilitiques s'atténuent (avant-bras), d'autres sont plus infiltrés (coude, hypochondre). Pas de céphalée, pas de constipation, les règles apparaissent.

26 janvier : Le halo existe toujours et est manifeste surtout quand la malade est restée découverte. Les jours suivants, le nez et les lèvres sont également blanchâtres, on assiste à la desquamation complète et à la chute des cheveux et des poils. Le 30 janvier, on cesse les pansements au cérat. Le 2 février, la malade accuse des troubles de l'audition, se plaint de ne plus y voir, et d'entendre difficilement.

5 février : On décide malgré l'état du sujet, encore en réaction cutanée violente, de le soumettre à un autre sel anti-syphilitique. Le bismuth est choisi et éprouvé par la leucocyto-réaction.

Numération immédiatement avant le bismuth : 9.766, numération 2 heures après : 10 280. La montée est de 514, nous concluons à une indifférence du remède. Dès le 9 février température à 38°, fièvre, apparition de ganglions cervicaux, raréfaction des urines, surdité complète.

9 février : Otite double (examen du laryngologiste). Urines rares, foncées, 300 à 500 grammes par jour, depuis l'injection ; compresses chaudes, (ventouses scarifiées dans la région lombaire, sur la région vésicale).

11 février : Devant les troubles oculaires et auditifs et l'évolution des lésions cutanées, on abandonne le

Quinby, et on met la malade à un sel soluble de mercure.

11 février : Injection de cyanure de mercure $\frac{3}{4}$ de centigramme. Numération avant : 12.850 ; numération 2 heures après : 19.532. Montée de 6.682. Le soir, selles abondantes, sanguinolentes, intolérance.

14 février : Ce jour réactivation de tous les éléments cutanés mais l'intolérance de la malade au cyanure nous empêche de continuer ce sel. On s'adresse à un autre mercuriel, on fait de l'énésol (malgré l'arsenic qu'il contient) 0 gr. 3 tous les deux jours. Les urines restent toujours à 500 grammes par 24 heures (l'analyse d'urine ne montre rien que de nombreux leucocytes, et des cellules de desquamation, ni sucre, ni albumine).

On continue, bains, ventouses sur la région lombaire, régime lacté.

17 février : La diurèse augmente, la température est toujours à $37^{\circ}7$ - 38° ; jusqu'au 28 février, la malade reçoit 6 énésols. Ce jour nouvelle poussée d'érythrodermie, on arrête l'énésol. La malade desquame pour la deuxième fois, mains et pieds, grandes squames moultant les doigts, desquamation furfuracée sur le reste du corps.

2 mars : On met la malade au bi-iodure de Hg et les injections sont continuées jusqu'à fin mars. On assiste à l'amélioration de toutes les lésions cutanées, des signes oculaires et auriculaires, mais l'érythrodermie reparait.

En effet, le 22 mars, nouvelle poussée cutanée érythrodermique. On arrête le traitement : la malade a reçu 14 bi-iodure jusqu'à ce jour. Du 22 mars au

20 avril, évolution de l'érythrodermie et nouvelle desquamation.

Pendant cet arrêt thérapeutique, motivé par l'état de la malade, les lésions cutanées apparaissent à nouveau après la phase desquamative.

Les troubles, oculaires et auditifs sont cependant améliorés.

20 avril : Reprise du traitement. On essaie à nouveau le bismuth.

Nouvelle épreuve par la réaction leucocytaire. Nous savons qu'un médicament qui n'a pas donné une hyperleucocytose d'emblée, peut en déclencher une quelques mois après.

Numération avant Bi : 7.710, numération 2 heures après : 9.766, donc montée de 2.056, alors qu'il y a trois mois la montée avait été de 500.

Les autres réactions faites ce jour donnent B.-W. (+ + + +). Vernes : 27. Meinicke (+ + +).

Examen du liquide céphalo-rachidien à la cellule de Nageote. Pas d'hématies. Albumine 0,22; sucre normal, Weichbrot négatif, Bordet-Wassermann négatif. Vernes : 0.

Du 10 avril au 30 mai, la malade reçoit 10 Quinby. Dès la seconde injection, l'amélioration se manifeste et se poursuit régulièrement. L'évolution des lésions cutanées se fait normalement. Les symptômes oculaires et auditifs disparaissent et l'état général est meilleur.

A la date du 2 juin : Meinicke (+ + +) ; le Vernes est à 40, le B.-W. (+ + + +).

Les troubles consécutifs à l'érythrodermie sont rentrés dans l'ordre, les cheveux repoussent, la peau est normale.

La malade quitte le Service, le 5 juin 1931, pour Paris.

L'observation publiée dans le *Bulletin de dermatologie* s'arrêtait là ; nous avons eu le bonheur de revoir récemment cette malade.

20 décembre 1932 : Entre à nouveau dans le Service pour ulcère de jambe.

Elle présente à la partie moyenne de la face antéro-interne de la jambe gauche, une large plaie atone de la surface d'une petite paume, au pourtour violacé, les parties environnantes de l'épiderme sont cyanosées.

Pas d'autres accidents cliniquement appréciables.

On fait une leucocyto-réaction au 914.

Néo 0,30. Leucocyto-réaction positive à 1.542.

On peut conclure une fois de plus que la résistance n'est pas un phénomène immuable.

31 décembre : La malade fait de l'érythrodermie à la face, aux bras, au tronc.

Dans les jours qui suivent l'érythrodermie suit son cours, la malade desquame.

20 janvier : La desquamation est presque terminée : l'ulcère cicatrise rapidement. L'état général est excellent.

B.-W. (— — + +) ; ind. (— — — — à 3) ; V. : 4.

2 février : Les téguments ont repris leur aspect normal.

L'ulcère de jambe est presque complètement cicatrisé.

Observation 94 (Personnelle) P... Cécile, 21 ans, prostituée.

Entrée dans le Service le 22 novembre 1932, pour

ulcération vulvaire. Aurait présenté il y a environ un mois « un bouton » sur la vulve.

Rien d'autre qui vaille d'être signalé dans les antécédents personnels, héréditaires et collatéraux.

Actuellement, elle présente à la partie inférieure des petites lèvres, une syphilide érosive légèrement indurée, à bordure congestive rouge vif. Dans les aines, deux ou trois ganglions à droite, assez petits. Rate non hypertrophiée.

24 novembre 1932 : Recherche du tréponème dans la lésion, positive.

B.-W. (— + + +). Ind 3. Vernes : 36.

29 novembre 1932 : On fait une leucocyto réaction au novarsénobenzol : Novarsénobenzol, 0,30. Leucocyto-réaction négative. : — 1028.

On part de ce résultat pour conclure que la malade doit être résistante au novarsénobenzol. Malgré cela, puisque la méthode n'est pas classique, on décide de continuer le traitement avec ce médicament.

La première injection a été suivie de légères nausées. 24 heures après, un vomissement, de la céphalée, la réaction dure jusqu'au lendemain soir.

30 novembre 1932 : Les lésions vulvaires sont devenues plus congestives, d'un rouge plus foncé, elles gagnent vers le vagin.

1^{er} décembre 1932 : Les syphilides perdent leur caractère érosif pour devenir hypertrophiques. On voit apparaître sur le tronc une roséole discrète, clairesemée.

3 décembre 1932 : Les macules de la roséole deviennent légèrement saillantes, lorsqu'on les regarde à jour frisant. A la base des petites lèvres, partie interne,

l'érosion paraît s'ulcérer à nouveau; adénopathie inguinale plus marquée à droite.

B.-W. : + + + +. Vernes : 78.

Deuxième injection de novarsénobenzol, 0,30.

4 décembre 1932 : La malade se plaint de céphalée depuis hier au soir.

5 décembre 1932 : La roséole devient bistrée, gagne les bras et les cuisses, les éléments sont plus nombreux. La lésion vulvaire devient plus érosive.

7 décembre 1932 : Apparition de micropolyadénie. Ganglions à la nuque. Ganglion sus-épitrochléen à droite.

La roséole bistrée, confluyente, se papulise, la malade se plaint toujours de céphalée.

8 décembre 1932 : Ganglions cervicaux douloureux, la roséole gagne les flancs. Disparition de l'érosion vulvaire primitive, nouvelle syphilide érosive plus profondément située.

B.-W. : + + + +. Vernes : 68.

9 décembre : Néo : 0, 45. La céphalée persiste.

12 décembre : Roséole confluyente, papuleuse, bistrée, étendue aux flancs.

Lésions vulvaires congestives. Céphalée frontale, le matin, au réveil.

15 décembre : Roséole confluyente du tronc, extension aux avant-bras.

Prurit aux avant-bras et à la face dorsale des mains.

Erythème vulvaire marqué, sans plaque érosive visible.

Actuellement la roséole ressemble à une roséole de réaction d'Herxheimer. Ganglions inguinaux plus hypertrophiés.

La céphalée matutinale persiste.

16 décembre 1932 : A midi, la malade fait remarquer une éruption prurigineuse sur tout le corps, particulièrement sur les parties découvertes. Il s'agit d'une roséole confluente avec tendance à l'érythrodermie.

On injecte novarsénobenzol 0 g. 60.

17 décembre : La roséole, toujours confluente, devient papuleuse au niveau des avant-bras et particulièrement à la face antérieure des poignets, où elle est le siège de démangeaisons.

La face est bouffie, les joues sont gagnées par la roséole.

La partie moyenne du pilier droit du voile du palais est le siège d'une exulcération. Pas d'autres plaques muqueuses, ni à la langue, ni à la face interne des joues. Pas de modifications nouvelles de la muqueuse vulvaire.

20 décembre : Apparition des règles.

23 décembre : Depuis trois jours, disparition progressive de la roséole, à peine visible ce jour. Pas de plaques muqueuses buccales.

Les lésions vulvaires deviennent papillomateuses. L'érosion est presque cicatrisée. La céphalée matinale persiste.

24 décembre : La roséole a disparu. Plus de céphalée.

26 décembre : Rien n'a changé. On continue la série de 914 interrompue à cause des règles : 914 0 gr. 60.

27 décembre : La céphalée a repris, la roséole a reparu aux avant bras et aux épaules. La partie infé-

rieure de la petite lèvre gauche est le siège d'une nouvelle érosion avec zone péri-érosive turgescence.

31 décembre : 914, 0.60. Céphalée, prurit aux jambes.

5 janvier 1933 : B.-W. : + + + +. V. : 19. La roséole a disparu.

On injecte 914, 0 gr. 60.

12 janvier 1933 : La peau, la muqueuse buccale sont normales. La malade se plaint encore d'un léger prurit aux jambes.

Pas de céphalée.

A la vulve à droite persiste une plaque muqueuse qui s'accroît ces derniers jours.

19 janvier 1933 : 914, 0 g. 60, rien de nouveau. La malade a reçu au total 4 gr. 05 de Néo,

20 janvier : B.-W. : — + +. Ind. 3. V. : 9.

30 janvier : Très bon état général, la plaque muqueuse vulvaire persiste ainsi que les démangeaisons aux mains.

3 février 1933 : B.-W. : — — — —. Ind. 3. V. : 3.

4 février 1933 : Hyperhydrose palmaire et plantaire persistent. Prurit aux jambes.

Au bout de quelques jours, on peut constater l'infiltration des deux paumes, rouges et dures avec tendance à se segmenter. On suspecte une forme de syphilides palmaires, à l'éclosion desquelles on assiste.

9 février 1933 : B.-W. : — — — —. Vernes : 3.

Le Vernes, choisi habituellement comme témoin de l'efficacité de la thérapeutique antisiphilitique, diminue, et pourtant les accidents s'accroissent, on sent maintenant des papules à la face palmaire des doigts.

13 février 1933 : Eruption typique bilatérale plus marquée à droite. Syphilides palmaires papuleuses,

dures, rouges, bistrées, confluentes, dessinant un fer à cheval sur l'éminence thénar et hypothénar. Un frottis d'un des éléments ne met pas de tréponème en évidence. Dans la soirée, étourdissement, la malade doit se cramponner à son lit pour ne pas tomber.

Pas de céphalée.

14 février 1933 : Sur le nez, syphilides papuleuses, apparition de papules sur les bras.

15 février 1933 : Leucocyto-réaction au bismuth positive : + 1.028.

16 février 1933 : Le prurit s'accroît, les sueurs palmaires existent toujours, les sueurs plantaires ont disparu.

B.-W. : — — + +. Ind. 1. V. : 6.

17 février 1933 : Accentuation des syphilides, plus papuleuses, plus jambonnées, prurit, hyperhydrose.

20 février 1933 : La desquamation débute à la paume de la main droite, squames épaisses, sèches, cornées. Les syphilides perdent leur caractère. Les papules des bras ont disparu. L'hyperhydrose et le prurit persistent. Le visage est net.

22 février 1933 : Bismuth (3 cmc. Quinby), 24 février : Bismuth, 27 : Bismuth.

3 mars 1933 : La desquamation des paumes se poursuit, la peau saine apparaît presque partout. Il n'existe plus d'infiltration. Il n'y a plus de prurit ni des mains, ni des pieds.

Le bismuth, qui a donné une leucocyto-réaction positive, semble donc fort bien convenir à la syphilis de cette malade, à l'inverse du novar dont nous avions prévu l'inefficacité dès l'abord.

2. SYPHILIS, AVEC OU SANS ACCIDENTS, POUR LESQUELLES
LES EXAMENS DE LABORATOIRE SONT NÉGATIFS.

Observation 95. (Thèse de DEVAUX). — H... Denise, 17 mois,
29 novembre 1929.

Syphilis héréditaire, mère syphilitique avérée, vue en
1927 avec des syphilides secondaires contenant
du tréponème.

On pratique chez l'enfant une première leucocyto-
réaction le 29 novembre 1929, avec de l'acétyl-
larsan 2 cmc. Leucocyto-réaction indifférente
+ 514.

Deuxième leucocyto-réaction, au sulfarsénol le 17 jan-
vier 1930.

Sulfarsénol. Leucocyto-réaction positive + 3.598.

Observation 96 (Thèse de DEVAUX). — H... Gilberte,
1 mois 1/2, sœur de la précédente.

Première leucocyto-réaction à l'acétyllarsan le 29 no-
vembre 1929.

Acétyllarsan. Leucocyto-réaction nulle : 0.

Deuxième leucocyto-réaction au sulfarsénol le 18 jan-
vier 1930.

Sulfarsénol leucocyto-réaction positive + 6.682.

Observation 97 (Thèse de DEVAUX). — F... Renée, 4 ans,
11 janvier 1930.

Hérédité née à terme en pleine syphilis secondaire de
la mère.

Première leucocyto-réaction à l'acétyllarsan le 11 jan-
vier 1930.

Acétyllarsan. Leucocyto-réaction négative — 2.056.

Deuxième leucocyto-réaction au sulfarsénol, 27 janvier 1930.

Sulfarsénol. Leucocyto-réaction positive : + 1.029.

Les trois premières observations (92, 93, 94) citées dans cette série doivent surtout nous retenir.

De ces observations, la première, attira l'attention des auteurs brestois sur un fait qui semblait donner une explication valable de certaines carences de leur réaction, exceptions qu'ils n'avaient pu s'expliquer jusqu'alors, et qui donnaient prise au gros des critiques qui leur étaient adressées.

La négativité de la leucocyto-réaction, chez un syphilitique, semblait coïncider avec la résistance clinique du sujet au médicament employé pour la recherche de la réaction.

Les deux autres observations ne sont que la vérification, combien probante, de l'hypothèse que la première fit formuler.

Une leucocyto-réaction négative, chez un syphilitique, n'infirme donc nullement le diagnostic, elle signifie seulement résistance au médicament employé, elle indique que la réaction doit être recommencée avec un autre médicament qui sera le médicament de choix pour le traitement, si la leucocyto-réaction se montre secondairement positive, ceci sans présumer de la tolérance.

L'observation 94 montre, d'ailleurs, que la résistance à un médicament n'est pas un phénomène immuable chez un même sujet, celui-ci modifiant

son milieu humoral, peut très bien accepter, après un temps que nous ne saurions préciser, l'aide d'un médicament qu'il refusait jusqu'alors, il l'affirmera par la transformation du signe de sa leucocyto-réaction. Expérience biologique qui coïncide avec les faits cliniques couramment observés.

Alors que la première série d'observations (leucocyto-réaction positive d'emblée), celle qui seule fut connue des auteurs étrangers permettait uniquement une étroite comparaison avec le Wassermann et les autres réactions sérologiques, affirmant seulement qu'un individu est syphilitique, ces dernières, après avoir supprimé un faible pourcentage d'erreurs en montrant que ces erreurs n'étaient qu'apparentes, donnent à la réaction une nouvelle valeur, plus qualitative celle-là, puisque la leucocyto-réaction permettra de sélectionner les syphilitiques au mieux de leurs affinités médicamenteuses.

Une leucocyto-réaction positive signifie qu'un sujet est syphilitique.

Une leucocyto-réaction négative ne veut pas dire qu'un sujet n'est pas syphilitique, elle signifie simplement, qu'au moment où la réaction est faite, le sujet est indifférent ou résistant au médicament.

Nous verrons plus loin les conclusions pratiques que l'on peut tirer.

IV. — Leucocyto-réaction considérée comme nulle et devant être refaite ultérieurement avec un autre médicament.

Observation 98. Personnelle. — Ch... Yves, 25 ans, 8 décembre 1932.

Consulte pour syphilides palmaires.

Chancres du prépuce en juin 1931. Traité à Bordeaux : juin, juillet 1931, reçoit 2 gr. 25 de néo. Août septembre 12 bismuth, octobre, novembre 12 bismuth, janvier et avril 16 bismuth. Interruption à cause d'une stomatite bismuthique. Se présente à Brest, le 25 août 1932, pour reprendre son traitement, il présente des syphilides palmaires, malgré le traitement bismuthique intense déjà suivi.

Reçoit du 25 août au 3 novembre 6 gr. 45 de néo, les syphilides disparaissent. Le malade paraît donc être un résistant clinique au bismuth ; on décide une leucocyto-réaction à ce médicament. A ce moment B.-W. : — — — —. Ind. 2. V. = 1.

8 décembre 1932 : Quinby 3 cmc. Leucocyto-réaction nulle : — 514.

Observation 99. Personnelle. — Le B..., 55 ans, 4 octobre 1932.

Méningite Σ . B.-W. : + + + + dans le liquide céphalo-rachidien.

Néo, 0 gr. 15. Leucocyto-réaction nulle : — 514.

Reste dans le coma après la deuxième injection de

914, reprend connaissance aussitôt après l'injection de 1 cgr. de cyanure.
Etait-il résistant au 914 ?

Observation 100. Dr GOUIN. — Le P..., 30 ans, mai 1929.
Prostituée atteinte de blennorragie.
B.-W. : — — — —. V. = 0.
Reçoit 914 : 0 gr. 30. Leucocyto-réaction nulle :
— 514.

Observation 101. Personnelle. — Col..., 35 ans, 26 août 1932.
Néoplasme gastrique et acanthosis-nigricans.
Néo : 0 gr. 15. Leucocyto-réaction nulle : — 514.
B.-W. : — — — —. Ind. : 1. V. = 0.

Observation 102. Personnelle. — Bou..., 12 mars 1932.
Syphilis cérébrale. Troubles mentaux (chancre en 1919).
Liquide céphalo-rachidien normal.
B.-W. : — — — —. Ind. 3.
Néo : 0 gr. 30. Leucocyto-réaction nulle : — 514.

Observation 103. Personnelle. — Le B... Guy, 19 juin 1932.
Chancre du prépuce. Tréponème positif.
W. : — — — —. Ind. 3.
Néo : 0 gr. 30. Leucocyto-réaction nulle : 0.

Observation 104. Personnelle. — M..., 61 ans, 26 décembre 1932.
Chancre du sillon balano-préputial.

Tréponème +. B.-W. : — — — —. V. = 0.

Cyanure : 0 gr. 01. Leucocyto-réaction indifférente.

Par la suite le malade traité au cyanure n'a pas cicatrisé.

Il nous restait à publier ces quelques observations pour être complets. Elles montrent simplement ce que le groupe précédent faisait prévoir ; au lieu de trouver la réaction négative chez un syphilitique avéré, ici, dans cinq cas on la trouve indifférente, il suffit de la recommencer, c'est parce que nous n'avons pas revu les malades, et par conséquent n'avons pu faire une seconde réaction, que nous avons publié ces observations à part, sans les faire rentrer dans le paragraphe précédent. (Pour les deux réactions de sujets indemnes de syphilis (obs. 100 et 101), il est permis de supposer que refaites elles eussent été toujours, ou nulles, ou négatives.

Nous attirerons cependant l'attention sur une particularité curieuse que présente les observations 98 et 99.

Le malade de l'observation 98, qui s'est montré cliniquement résistant au bismuth, a présenté une leucocyto-réaction indifférente à ce médicament.

Le malade 99 tombe dans le coma après l'injection de 914 qui avait donné chez lui une leucocyto-réaction indifférente, un autre antisiphilitique le tire de son coma. Il est à penser que ce dernier

médicament eut donné chez lui une leucocyto-réaction positive (1).

Jusqu'à plus ample informé, nous sommes obligé de conclure qu'il sera raisonnable de ne pas traiter un syphilitique avec un médicament qui aura donné chez lui une leucocyto-réaction indifférente.

* * *

Voici l'énoncé de nos observations terminé, au total, nous en avons cité soixante-huit concernant des syphilitiques.

Sur ces soixante-huit malades, les recherches habituelles de laboratoire, recherche du tréponème, séro-réactions (B.-W. Vernes) furent positives seulement vingt-quatre fois (2), soit 35,2 % des cas.

La leucocyto-réaction fut positive d'emblée cinquante-sept fois soit 83,8 % des cas (3), positive au second médicament six fois (4), ce qui porte le nombre des cas de syphilis confirmés par la leucocyto-réaction à 92,6 % des cas, dans les cinq cas constituant le résidu (5) la leucocyto-réaction qui était indifférente, n'a pu être refaite.

1. Une leucocyto-réaction au cyanure faite quatre jours après la première fut positive à + 2.570, mais nous ne pouvons en tenir compte, l'intervalle entre les deux réactions étant trop bref.

2. Observations 35 à 52, Observations 92 à 94. Observations 99-103-104.

3. Observations 35 à 91.

4. Observations 92 à 97.

5. Observations 98-99-102-103-104.

Il est à remarquer que dans les deux cas de chancre (obs. 103-104), où la leucocyto-réaction fut indifférente, toute la sérologie était négative, c'est la présence de tréponème, seule, qui confirmait le diagnostic.

Il ressort de ces chiffres que la leucocyto-réaction l'emporte nettement sur les réactions sérologiques, quant au nombre des syphilis confirmées, elle a de plus pour elle la prévision des résistances. Il convient de retenir que c'est dans les syphilis anciennes, traitées ou non, les syphilis conjugales, latentes, héréditaires que la valeur de la leucocyto-réaction s'affirme, de manière presque exclusive.

Parmi les auteurs qui ont expérimenté la leucocyto-réaction, Thoison seul, publie une statistique approchant de la nôtre, entre ses mains, la leucocyto-réaction s'est montrée positive dans 75 % des cas. Les autres auteurs, tant italiens, qu'espagnols, ne trouvent pas de réactions positives en nombre suffisant pour accorder une valeur pratique à la leucocyto-réaction ; en répondant à leurs critiques, nous espérons montrer pourquoi les résultats de leurs travaux ne concordent pas avec ceux des auteurs brestois.

Nous étudierons successivement : les travaux espagnols, représentés par une étude de Gregorio et Sierra (1), les travaux italiens, représentés par une

1. *La leucocyto-réaction de Goin, Bienvenüe et Daoulas dans le diagnostic de la syphilis. Archives de Médecine, chirurgie et spécialités de Madrid*, 4 octobre 1930.

étude de De Blasio (1), une autre de Castoldi, et nous répondrons à leurs critiques.

1. *La réaction hémoclasique de D'Amato et la leucocyto-réaction de Goin dans le diagnostic de la syphilis. Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, octobre 1930.*

Etude des travaux étrangers.

I. — Travaux espagnols.

Gregorio et Sierra, après avoir rappelé les travaux italiens et les travaux français, concernant les réactions leucocytaires apparues à la suite d'injections médicamenteuses, donnent les résultats de leurs expériences, faites en vue de vérifier la spécificité de la leucocyto-réaction. Ces auteurs citent d'abord leurs observations.

Première série d'observations. — Une première série comprend huit sujets, répartis de la façon suivante : deux sujets sains, trois syphilitiques à sérologie positive, trois syphilitiques à sérologie négative, tous non traités récemment. La leucocyto-réaction est faite à l'aide de novarsénobenzol à la dose de 0 gr. 15.

Chez les deux sujets indemnes de syphilis (un était atteint du chancre du frein), la leucocyto-réaction est positive une fois. Chez les trois sujets syphilitiques à sérologie positive la leucocyto-réaction était positive trois fois. Chez les trois sujets à sérologie

négative, la leucocyto-réaction était positive deux fois.

Deuxième série d'observations. — [Leucocyto-réaction à l'hydroxyde de bismuth.

Huit sujets syphilitiques à sérologie positive, la leucocyto-réaction était positive six fois.

Huit sujets syphilitiques à sérologie négative, la leucocyto-réaction était positive trois fois.

Troisième série d'expériences. — Leucocyto-réac-à l'iodobismuthate de quinine :

Trois syphilitiques à sérologie positive, la leucocyto-réaction est positive une fois. Quatre syphilitiques à sérologie négative, la leucocyto-réaction est positive quatre fois.

Les auteurs espagnols publient ensuite deux autres séries d'expériences au cours desquelles ils recherchent l'écart leucocytaire provoqué par l'injection de vaccin antigonococcique et l'injection de lactoprotéine.

Ces dernières expériences ne nous paraissent pas avoir de rapport immédiat avec la leucocyto-réaction (dont la spécificité a été établie), car il s'agit là de leucocytoses banales qui pouvaient tout aussi bien être obtenues chez le sujet sain ; nous ferons remarquer d'ailleurs que cette contre-épreuve n'a pas été faite par les auteurs espagnols, ces observations portent uniquement sur des sujets syphilitiques. Les trois premières séries d'expériences seule-

ment ont donc trait à la leucocyto-réaction spécifique, telle que l'ont définie les D^r Gouin, Bienvenüe et Daoulas. Nous sommes donc obligés de regarder leurs conclusions comme ayant trait seulement à ces expériences.

Ces conclusions sont les suivantes : « En considérant les résultats négatifs de la leucocyto-réaction, chez des malades clairement syphilitiques, ses multiples causes d'erreur, la difficulté de fixer le moment opportun pour mettre en évidence le choc hémoclasique, nous ne sommes partisans décidés ni de la réaction de D'Amato, ni de la leucocyto-réaction des auteurs français. »

Nous répondrons d'abord que nous croyons nous être mis à l'abri des plus grandes causes d'erreur par la précision même de notre technique, par l'écart leucocytaire, supérieur à 1.000, exigé pour qu'une leucocyto-réaction puisse être considérée comme probante ; quant au moment opportun de recherche de la réaction, il est fixé par les Français à la deuxième heure après l'injection ; nous reviendrons, d'ailleurs, sur les causes de cette prédilection dans la critique des travaux italiens. Nous montrerons aussi qu'il est difficile de considérer la leucocyto-réaction comme une réaction hémoclasique.

Concernant les expériences mêmes des auteurs espagnols et l'interprétation qu'ils en donnent, nous élèverons quelques critiques.

Les auteurs espagnols ne semblent pas avoir pleinement saisi la valeur spécifique de la leuco-

cyto-réaction, « produite chez le syphilitique seulement par les médicaments antisyphilitiques » ; en effet, le nombre des sujets indemnes de syphilis, cités dans leurs expériences, se monte à deux, encore en est-il un, sur ces deux, qui paraît douteux (1), c'est justement chez celui-là, que la leucocyto-réaction s'est montrée positive au lieu d'être négative comme elle eût dû l'être ; si le sujet avait été indemne de syphilis (obs. 1 des auteurs espagnols).

Un fait prouve d'ailleurs qu'ils ne considèrent pas la leucocyto-réaction comme spécifique, c'est toute leur série d'expériences faites à la suite d'injections de vaccin antigonococcique et de lactoprotéines, employées disent-ils « comme préparations spécifiques afin de produire un choc semblable à celui qu'obtenaient les auteurs brestois en utilisant l'auto-hémothérapie et l'hétérohémothérapie ».

Il semble que l'interprétation du mot « spécifique » employé chez nous à la fois pour désigner un syphilitique, un médicament antisyphilitique et tout médicament dont l'action sur un malade est élective, soit en partie cause de leur erreur.

Pour le reste, les auteurs brestois paraissent responsables, car ils avaient pensé et écrit, tout d'abord, que l'hyperleucocytose à la deuxième heure était produite de manière spécifique chez les syphilitiques par l'autohémothérapie, ce qui pouvait constituer

1. Le sujet était atteint de chancre du frein, or nous savons combien difficile est parfois le diagnostic de la nature du chancre occupant ce siège.

une leucocyto-réaction de la syphilis ; ils sont revenus depuis de cette erreur, en effet, l'autohémothérapie paraît bien provoquer une hyperleucocytose qui est plus qu'une hyperleucocytose banale, puisqu'elle semble n'apparaître que chez certains sujets pathologiques, les syphilitiques y compris, mais il n'est plus possible, à l'heure actuelle, de dire qu'elle est spécifique du syphilitique, seule reste telle la leucocyto-réaction aux médicaments anti-syphilitiques.

Il nous reste encore à reprocher aux auteurs espagnols d'avoir interprété la leucocyto-réaction comme on interprète un Wassermann disant : la leucocyto-réaction positive affirme la syphilis, la leucocyto-réaction négative nie la syphilis.

Il suffit de se reporter à notre étude de la leucopénie chez le syphilitique pour s'assurer que tel n'est pas le point de vue des auteurs français. C'est sans doute cette interprétation erronée qui les empêcha de recommencer la leucocyto-réaction, avec un autre médicament, dans les cas où elle était négative d'emblée chez le syphilitique, s'ils avaient ainsi pratiqué, leurs conclusions en eussent été sûrement modifiées en notre faveur, car il ne faut pas oublier que, malgré cette erreur de technique, sur les 29 sujets syphilitiques de leurs expériences, la leucocyto-réaction s'est montrée positive d'emblée, 19 fois, alors que les réactions sérologiques n'étaient positives que 14 fois.

Ces réserves faites, nous sommes heureux de

rendre à ces travaux un juste hommage, car parmi les travaux critiques parus, ils sont ceux où le souci d'employer une technique semblable à celle des auteurs français s'affirme véritablement.

Les malades choisis sont tous non traités récemment, les médicaments employés sont le novarsenobenzol et le bismuth (dont le pouvoir leucocyto-gène avait paru le plus net, à la deuxième heure après l'injection), les secondes numérations sont toutes faites à la deuxième heure après l'injection.

II. — Travaux italiens.

Nous diviserons cette étude en deux parties : la première, de beaucoup la plus importante, sera consacrée à un article de De Blasio sur la réaction hémoclasique de D'Amato et la leucocyto-réaction de Gouin dans le diagnostic de la syphilis, cet article nous donnant les conclusions de D'Amato que nous n'avions pu nous procurer, nous en profiterons pour les discuter, la deuxième partie sera consacrée à l'étude d'un article de Castoldi concernant le même sujet.

L'objet de l'article de De Blasio, c'est l'essai de rapprochement des conclusions de D'Amato et de Gouin, sur la réaction hémoclasique dans la syphilis pour le premier, sur la leucocyto-réaction pour le second, essai qui se termine tout au bénéfice de D'Amato, puisque la réaction de Gouin n'apparaît bientôt plus que comme un succédané, très inférieur,

de la réaction italienne. De Blasio cite d'abord les conclusions de D'Amato, puis celles de Gouin, telles que nous les rapportons ici.

CONCLUSIONS DE D'AMATO. — « 1^o Les injections intramusculaires ou intraveineuses de préparations solubles de mercure ou de préparations de bismuth ou de novarsenobenzol (1), provoquent, d'une manière spécifique, chez les sujets atteints de syphilis, un choc hémoclasique dont le phénomène le plus caractéristique et le plus constant est la leucopénie.

La réaction hémoclasique est positive dans le plus grand nombre des cas de syphilis ; elle est négative dans un petit nombre et particulièrement chez les sujets qui ont reçu un traitement antisypilitique énergique.

« 2^o Chez les sujets sains ou atteints de maladies différentes de la syphilis, l'injection de préparations antisypilitiques ne provoque jamais la réaction hémoclasique et souvent provoque une légère leucocytose ;

« 3^o L'injection des préparations solubles mercurielles, faites pendant plusieurs jours consécutifs chez les syphilitiques provoque la réaction hémoclasique positive, toujours de la même manière ;

« 4^o Les traitements antisypilitiques énergiques et longs rendent négative la réaction hémoclasique,

1. D'Amato conseille d'employer de préférence le biiodure de mercure à la dose de 2 centigrammes, car c'est ainsi qu'il a procédé lui-même.

moins facilement cependant que la réaction de Wassermann ;

« 5^o L'injection de certaines protéines (sérum de sang, lait stérilisé), chez les syphilitiques ne provoque pas la réaction hémoclasique ;

« 6^o La réaction hémoclasique, obtenue chez les syphilitiques avec l'injection de médicaments anti-syphilitiques, se présente si évidente et si constante qu'elle peut être considérée comme un moyen de diagnostic de grande valeur ;

« 7^o La réaction hémoclasique des syphilitiques a une grande valeur parce qu'elle se produit chez des sujets non artificiellement sensibilisés et se produit par une action de substances cristalloïdes particulières qui expliquent son action thérapeutique. »

CONCLUSIONS DE GOUIN. — « Le syphilitique avéré ou méconnu réagit par une hyperleucocytose à l'injection de son propre sang ou à des médicaments antisypilitiques. tandis que dans les mêmes conditions, le sujet exempt de syphilis présente une leucopénie. »

Voyons d'abord les conclusions de D'Amato, nous pensons qu'elles soulèvent les critiques suivantes :

1^o Il n'est pas du tout prouvé qu'il s'agisse d'une réaction hémoclasique :

En effet Widal décrit sous ce nom une crise vas-

culo-sanguine déjà décrite avant lui, mais seulement recherchée chez les animaux.

C'est à la suite des retentissants travaux de Richet sur l'anaphylaxie, que recherchant si la crise anaphylactique, chez l'homme, n'était pas précédée par une crise vasculo-sanguine, Widal montra que cette crise prémonitoire existait et ajouta aux éléments déjà connus :

Hypertension artérielle, troubles de la coagulation, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, raréfaction des plaquettes.

Deux autres signes : l'aspect rutilant du sang et les variations brusques de l'indice réfractométrique du sérum.

La crise hémoclasique, ainsi définie par Widal, se compose donc de sept signes, D'Amato semble se contenter de la présence de l'un des signes, la leucopénie, pour affirmer qu'il s'agit de crise hémoclasique.

Il existe bien une crise hémoclasique à la suite de l'injection de certaines substances cristalloïdes, dont l'arsénobenzol et les sels de mercure, mais cette crise exceptionnelle ne serait que le prélude d'une crise clinique marquant l'intolérance, voyons plutôt ce qu'en dit Widal : « Nous avons fait voir avec MM. Joltrain et B. Bénard que, même en injections premières, certaines substances cristalloïdes, introduites dans les veines, comme l'arsénobenzol, le chlorure de sodium et le bicarbonate de soude à l'isotonie, pouvaient produire des chocs identiques

aux chocs protéiques, s'accompagnant d'une crise hémoclasique des plus typiques et pouvant être évités par la skeptophylaxie. Cette conclusion a été depuis confirmée, en ce qui concerne les accidents des arsenobenzènes, par M. Danysz. Le choc que réalisent facilement de faibles doses de corps protéiques, injectées par une voie parentérale quelconque, exige pour être produit par des cristaalloïdes, leur pénétration brusque dans le torrent sanguin où ils se trouvent en conflit immédiat avec les albumines plasmatiques. »

La réaction hémoclasique aux antisiphilitiques est donc accidentelle, elle ne se produit que si la voie d'injection est intraveineuse et même dans ce cas quand les doses sont faibles, son existence est l'exception, son absence la règle, D'Amato injectant presque exclusivement du biiodure de mercure se trouve donc placé dans de mauvaises conditions pour provoquer une réaction de choc.

On obtient quelquefois cette réaction de choc, mais la voie d'introduction du médicament est intraveineuse et le choc hémoclasique n'est que le prélude du choc clinique manifestant l'intolérance. En voici un des rares cas que nous avons pu observer.

Observation 105. Personnelle. — Dau..., 13 ans, 19 janvier 1933.

Entré dans le service pour éruption cutanée prurigineuse survenue il y a trois semaines.

Il s'agit d'une éruption de syphilides papuleuses accompagnant des syphilides papulo-érosives vulvaires.

B.-W. : + + + +, Ind. 1, Vernes : 117.

Le 23 janvier 1933 : leucocyto-réaction, au cyanure.

On fait les numérations toutes les demi-heures.

Avant l'injection : 20.560 globules blancs ; une demi-heure après 16.962 ; 1 heure après, 14.306 ; 1 h. 1/2 après 17.990 ; 2 heures après 11.822.

La réaction hémoclasique telle que la décrit D'Amato est nettement visible ici, à la première demi-heure il y a une chute de 3.598 éléments, qui va ne faire que s'accroître jusqu'à la deuxième heure.

La crise clinique devait suivre, l'injection avait eu lieu à 9 heures, vers midi, la malade pâlit, sue, a des nausées, vomit, les vomissements se poursuivent dans l'après-midi.

Ces cas exceptionnels mis à part, il est peut-être permis de penser qu'on a voulu, ces derniers temps, rapporter à l'hémoclasie beaucoup trop de phénomènes qu'on ne pouvait expliquer, il en est advenu que trop souvent on a rapetissé la crise, l'amputant de ses termes un à un, pour la mettre à la mesure des circonstances.

À côté de ces critiques, amenées par la simple lecture des travaux de Widal, nous en aurons d'autres à fournir plus loin, celles-là tirées de l'expérience, pour montrer que si la réaction de D'Amato

est quelquefois le prélude de la leucocyto-réaction, ni l'une ni l'autre de ces réactions ne méritent d'être appelées réaction hémoclasique.

2^o La réaction de D'Amato se produit toujours de la même manière, malgré la répétition des injections de sels mercuriels ; au contraire la leucocyto-réaction est faussée s'il s'agit d'un sujet récemment traité.

3^o Les traitements antisypilitiques énergiques et longs ne rendent pas négative la leucocyto-réaction, les quelques observations de sujets supposés guéris que nous publions le prouvent.

Guérit-on la syphilis ?

Si maintenant nous reprenons les conclusions des auteurs brestois à cette époque, nous voyons qu'elles ont seulement varié depuis quant à l'auto-hémothérapie, et nous avons déjà dit pour quelles raisons.

De Blasio donne ensuite le compte rendu de deux séries d'expériences qui sont à l'avantage de la réaction de d'Amato, ses conclusions ont déjà été discutées (Thèse de Devaux), le gros reproche fait à l'auteur fut de n'avoir employé que le biiodure de mercure (1), que nous considérons comme le plus faible leucocytogène, et de n'avoir pas recommencé les expériences dans les cas négatifs, interprétant la leucocyto-réaction comme l'avaient interprétée les auteurs espagnols.

1. On constate cliniquement, d'ailleurs, que le biiodure est un très faible antisypilitique.

Les travaux français, à cette époque, n'étaient d'ailleurs qu'à leur début et de Blasio ne connaissait pas encore les conclusions, formulées depuis, relativement à la leucopénie chez le syphilitique.

Une troisième série d'expériences pratiquées par le même auteur nous retiendra davantage.

Chez vingt sujets, à réactions de D'Amato et de Gouin positives De Blasio a procédé « aux opérations ordinaires et aux calculs habituels, en commençant les numérations après quinze minutes et en les répétant toutes les cinq minutes au début, puis toutes les dix minutes, ceci pendant deux heures ». Dans la moyenne des cas, la leucopénie, dit-il s'est manifestée après vingt minutes, est devenue plus évidente de vingt à trente minutes, pour aller ensuite en s'atténuant progressivement après quarante-cinq minutes, avec tendance à revenir à la normale après cette dernière période, à partir d'une heure et quart, il note une légère augmentation des leucocytes qui devient après deux heures une véritable leucocytose. Partant de ces chiffres il construit deux courbes des oscillations leucocytaires représentant la moyenne des cas, une courbe de la leucopénie dont l'allure est toujours constante, une courbe dite de la leucocytose qui concerne les numérations faites après deux heures et donnant lieu à une courbe accidentée.

Il convient de remarquer d'abord que cette division « du même phénomène » en deux courbes est un peu spécieuse, puisque nous n'avons jamais

revendiqué l'appui des phénomènes leucocytaires qui ont lieu après la deuxième heure, considérant que cette deuxième heure était le moment optimal pour trouver une hyperleucocytose, nous nous arrêtons là.

Voulant cependant appuyer les expériences de De Blasio concernant sa courbe constante, expériences dont la conclusion nous paraissait séduisante, nous avons pris au hasard quinze sujets, chez lesquels nous avons pratiqué, après injection de médicament antisypilitique, des numérations toutes les demi-heures, ce qui était suffisant pour mettre en vue, et la phase leucopénique de D'Amato, et la phase correspondant à la leucocyto-réaction des auteurs brestois. Les quinze malades comprenaient onze sujets sypilitiques et quatre sujets indemnes de syphilis, dont la plupart des observations sont publiées plus haut.

Voici les résultats de ces expériences :

1. — SUJETS SYPHILITIQUES.

N° 1. — *Malade de l'observation 49.*

16 décembre 1932 : première numération : 3.084 éléments blancs.

Injection de bismuth, 1/2 heure après 4.112, 1 heure après 2.036, 1 heure 1/2 après 2.036, 2 heures après 7.710.

Leucocyto-réaction positive : + 4.626, réaction de d'Amato négative.

N° 2. — *Observation 106.* — D..., 28 ans. Syphilis latente.

12 décembre 1932 : première numération : 5.080,
injection de bismuth, 1/2 heure après 5.140,
1 heure après 8.730, 1 h. 1/2 après 6.682,
2 heures après, 7.136.

Leucocyto-réaction positive : + 2.056. Réaction de D'Amato indifférente.

N° 3. — *Malade de l'observation 52.* — 11 janvier 1933.

Première numération : 8.738. Injection de 0,01 de cyanure de Hg, 1/2 heure après 12.336, 1 heure après 10.080, 1 h. 1/2 après 10.794, 2 heures après 9.766.

Leucocyto-réaction positive : + 1.028. Réaction de D'Amato négative.

N° 4. — *Malade de l'observation 18.* — 2 décembre 1932.

Première numération 5.654, injection de 0 gr. 30 de Néo, 1/2 heure après 5.654, 1 heure après 5.140, 1 h. 1/2 après 5.654, 2 heures après 7.710.

Leucocyto-réaction positive : + 2.056. Réaction de D'Amato nulle.

N° 5. — *Malade de l'observation 93.* — 31 décembre 1932.

Première numération 5.654, injection de 914 : 0 gr. 30. 1/2 heure après 5.140, 1 heure après 5.654, 1 h. 1/2 après 7.196, 2 heures après 7.196.

Leucocyto-réaction positive : + 1.542. Réaction de D'Amato indifférente.

N° 6. — *Malade de l'observation 51.* — 27 décembre 1932.

Première numération : 7.196, injection de cyanure

de Hg 0,01, 1/2 heure après 9.766, 1 heure après 9.252, 1 h. 1/2 après 5.140, 2 heures après 10.210.

Leucocyto-réaction positive : + 3.084. Réaction de D'Amato négative.

N° 7. — *Malade de l'observation 66.* — 7 janvier 1933.

Première numération : 6.168, injection de 914 0 gr. 30.
1/2 heure après 5.140, 1 heure après 6.168,
1 h. 1/2 après 8.224, 2 heures après 8.224.

Leucocyto-réaction positive + 3.084. Réaction de D'Amato positive — 1.028.

N° 8. — *Malade de l'observation 65.* — 30 décembre 1932.

Cette malade avait déjà eu une leucocyto-réaction positive le 19 novembre 1929.

30 décembre 1932 : première numération 7.136, Néo 0 gr. 30, 1/2 heure après 3.538, 1 heure après 7.196, 1 h/2 après 10.280, 2 heures après 13.368.

Leucocyto-réaction positive : + 6.168. Réaction de D'Amato positive : — 3.598.

N° 9. — *Observation 107.* — Mme C..., 42 ans, 12 janvier 1933.

Syphilis conjugale. Sept grossesses, trois fausses couches. Deux enfants morts en bas âge.

Première numération : 9.766, injection de Néo, 0 gr. 30, 1/2 heure 8.768. 1 heure après 7.196, 1 h. 1/2 après 8.224, 2 heures 11.822.

Leucocyto-réaction positive : + 2.056. Réaction de D'Amato positive faible : — 998.

N° 10. — *Observation 108.* — K... Em., 28 ans, prostituée, 5 janvier 1933.

Syphilis conjugale. Deux grossesses gémellaires avortées à 7 mois, les quatre enfants sont morts.

Nie tout traitement.

W. — — — —. Ind. 3. V. : 0.

Première numération 5.140, Néo, 0,30, 1/2 heure après 3.598, 1 heure après 6.682, 1 h. 1/2 après 3.598, 2 heures après 6.682.

Leucocyto-réaction positive : + 1.542. Réaction de D'Amato positive : — 1.542.

N° 11. — *Malade de l'observation 105.* — 25 janvier 1933

Première numération : 20.560, injection de 0,01 de cyanure de mercure, 1/2 heure après 16.962, 1 heure après 14.306, 1 h 1/2 après 17.990, 2 heures après 11.822.

Leucocyto-réaction négative : — 8.738 Réaction de D'Amato positive : — 3.598.

2. — SUJETS INDEMNES DE SYPHILIS.

N° 12. — *Observation 109.* — Le F..., sujet sain, 19 décembre 1932.

Première numération 6.168, Néo 0,30, 1/2 heure après 5 654, 1 heure après 5.654, 1 h. 1/2 après 5.654, 2 heures après 4.626.

Leucocyto-réaction négative : — 4.626. Réaction de D'Amato indifférente.

N° 13. — *Malade de l'observation 34.* — 22 décembre 1932

1^{re} Numération 4626, injection de cyanure de Hg 0,01. 1/2 heure après 5140, 1 heure après 3598, 1 h. 1/2 après 4112, 2 heures après 3084.

Leucocyto-réaction négative : — 1542. Réaction de D'Amato indifférente.

N^o 14. — *Malade de l'observation 28.* — 23 décembre 1932.

1^{re} Numération 5140, néo 0,15, 1/2 heure après 5654, 1 heure après 8224, 1 h. 1/2 après 5654, 2 heures après 3598.

Leucocyto-réaction négative : — 1542. Réaction de D'Amato indifférente.

N^o 15. — *Malade de l'observation 31.* — 23 décembre 1932.

Leucocyto-réaction déjà faite le 22 janvier 1932, était négative. 23 décembre 1932 : 1^{re} numération : 5654, néo 0 gr. 15, 1/2 heure après 4112, 1 heure après 3014, 1 h. 1/2 après 3084, 2 heures après 2570.

Leucocyto-réaction négative : — 3084. Réaction de D'Amato positive : — 1542.

Nous avons fait toutes les courbes correspondant à ces numérations (il est facile de les refaire en se servant des nombres que nous venons de donner). Considérant d'abord les courbes des sujets syphilitiques on peut constater : 1^o que dans l'ensemble il n'y en a pas deux qui se ressemblent ; 2^o que sur ces onze courbes, quatre seulement montrent la leucopénie de D'Amato à la première demi-heure ; 3^o que dans la moyenne c'est vers la deuxième heure qu'après quelques oscillations la leucocytose est le plus appréciable.

Au vu de ces courbes, nous pouvons donc dire que l'injection d'un médicament antisypilitique détermine, dans l'organisme du syphilitique, une oscillation, facilement saisissable à l'hématimètre, du nombre des leucocytes sanguins, à la deuxième heure cette oscillation passe par une phase ascendante nette (1) qui constitue l'hyperleucocytose à la deuxième heure ou leucocyto-réaction du syphilitique.

Considérant maintenant les courbes des sujets indemnes de syphilis nous voyons :

1^o Qu'elles paraissent présenter entre elles une ressemblance, pas assez marquée cependant pour en déduire une courbe moyenne.

2^o Que sur ces quatre courbes de sujets indemnes de syphilis, une (n^o 15), marque une leucopénie nette à la première demi-heure, les trois autres ne marquent pas d'écart leucocytaire valable à la première demi-heure, autrement dit les quatre observations vont contre la spécificité de la réaction de D'Amato. Au contraire sur ces quatre courbes, la leucopénie à la deuxième heure (leucocyto-réaction négative du sujet indemne de syphilis) est des plus nette.

De l'ensemble nous pouvons conclure :

1^o Qu'il n'existe pas de courbe constante de la leucocyto-réaction, pas plus d'ailleurs que de la

1. Bien entendu, seulement s'il s'agit d'un syphilitique non résistant au médicament injecté, s'il s'agit d'un résistant, c'est le phénomène inverse que traduira la courbe.

réaction de D'Amato, puisque les deux phénomènes se suivent, quand la réaction de d'Amato existe.

2^o Que le moment optima pour saisir la leucocyto-réaction semble bien être la deuxième heure, sans pour cela dire que c'est à ce moment que l'hyper-leucocytose est maxima.

Nous n'assurons cet horaire que pour les réactions pratiquées avec les arsenicaux et le bismuth, pour le mercure, d'une part, nous le considérons comme un mauvais leucocytogène, d'autre part nos expériences ne sont pas assez nombreuses pour conclure, à son sujet, sur un horaire ferme, il nous a bien semblé cependant que la réaction devait se produire plus précocement.

3^o Là encore il ne semble pas qu'il s'agisse d'une réaction hémoclasique (1) puisque, d'après Widal, la courbe de la réaction hémoclasique est, dans la règle, continue.

Il est juste que nous fassions remarquer, que pour nos observations, nous nous sommes seulement servi de cyanure de mercure, d'iodo-bismuthate de quinine et de 914, alors que D'Amato employait presque exclusivement le bi-iodure de mercure, dont nous ne nous sommes jamais servis. Le bi-iodure donne-t-il une réaction hémoclasique, nous n'en savons rien, en tout cas, la donnerait-il, que ce serait un phénomène tout différent des réactions leucocytaires envisagées dans cette thèse.

1. De Blasio, dans une quatrième série d'expériences, recherche pour la réaction de D'Amato les autres signes de la crise hémoclasique, il avoue ne pouvoir donner son avis avec précision.

Nous ne pouvons donc conclure avec De Blasio que « la réaction hémoclasique de D'Amato et la leucocyto-réaction de Gouin et ses collaborateurs sont seulement deux temps différents d'un même phénomène, le choc hémoclasique ».

Nous nous bornerons à dire que la réaction en leucopénie à la demi-heure de D'Amato et la leucocyto-réaction de Gouin sont deux phénomènes d'écart leucocytaire obtenus par des procédés semblables mais mesurés à des temps différents, et que nous en tenons pour notre horaire.

Nous gardons notre préférence pour la leucocyto-réaction, parce que c'est à l'horaire choisi, deuxième heure, et avec les médicaments qui ont notre préférence, arsenicaux, bismuth, que les écarts leucocytaires sont en moyenne les plus faciles à saisir, étant plus marqués.

Parce que la portée de la leucocyto-réaction est double chez le syphilitique : Diagnostic et choix du médicament.

Quant à la pathogénie de ces réactions, après avoir écarté l'hypothèse de crise hémoclasique qui nous paraissait erronée, nous confessons qu'elle nous échappe encore.

Il ne nous reste maintenant que peu de mots à dire de l'article de Castoldi qui reproduit les conclusions de De Blasio, ainsi que de Gregorio et Sierra. Les remarques précédentes sont valables ici.

Ces critiques terminées, il nous reste à conclure sur la valeur et l'usage de la leucocyto-réaction.

Conclusions.

I. — Valeur de la leucocyto-réaction.

1. L'injection de médicaments antisypilitiques, en particulier d'arsenicaux et de bismuth, provoque, chez un sujet quelconque, une série d'oscillations dans le nombre des leucocytes sanguins, oscillations suffisamment marquées pour être facilement décelées par l'hématimètre.

2. S'il s'agit d'un sujet indemne de syphilis, et, que considérant la numération initiale, faite avant l'injection, on la compare à la numération terminale, faite deux heures après, on constate, presque toujours, qu'il existe relativement à la première numération une leucopénie, si l'on poursuit les numérations au-delà de la deuxième heure, on constate la disparition de cette leucopénie à la suite d'une nouvelle oscillation leucocytaire.

3. S'il s'agit d'un sujet syphilitique et que l'on pratique la même comparaison, on constate, presque toujours, qu'il existe relativement à la première

numération une hyperleucocytose à la deuxième heure, si l'on poursuit les numérations au delà de la deuxième heure, on constate la disparition de cette hyperleucocytose à la suite d'une nouvelle oscillation leucocytaire.

4. Si par exception le syphilitique se comporte comme le sujet indemne, de syphilis, c'est que sa syphilis est résistante au médicament employé ; l'expérience étant refaite avec un autre médicament, il réagira en hyperleucocytose, affirmant, et la nature de son affection, et l'efficacité du médicament.

5. Hyperleucocytose précoce transitoire et leucopénie précoce transitoire, à la suite d'injections médicamenteuses, apparaissent donc chez le syphilitique d'une façon toute particulière, qui constitue la leucocyto-réaction du syphilitique.

6. Une hyperleucocytose précoce transitoire de la deuxième heure affirme la syphilis, elle constitue la leucocyto-réaction positive d'emblée.

7. Une leucopénie précoce transitoire de la deuxième heure, chez le syphilitique, n'infirme nullement le diagnostic de la syphilis, elle signifie simplement que le sujet est résistant au médicament. La numération refaite, avec le médicament qui lui convient, montrera une leucocyto-réaction positive.

Ce phénomène constitue la leucocyto-réaction négative d'emblée, positive secondairement, indice des résistances.

8. L'apparition des leucocyto-réactions positives d'emblée ou positives secondairement s'est montrée si constante, chez le syphilitique, que ces réactions paraissent être hautement spécifiques de l'affection.

9. Comparée aux autres réactions sérologiques (B.-W. Vernes Meinicke), la leucocyto-réaction, s'est toujours montrée supérieure à celles-ci quant au nombre des syphilis confirmées.

Elle affirme sa supériorité surtout dans les cas de syphilis anciennes, traitées ou non, de syphilis latentes, nerveuses, conjugales, héréditaires, pour lesquelles les autres examens sérologiques sont muets.

La leucocyto-réaction appliquée au diagnostic de la syphilis a donc une grande valeur.

Elle permet de plus la prévision des résistances, le choix du médicament,

II. — Usage de la leucocyto-réaction.

Malgré la grande spécificité de leur réaction les auteurs brestois n'ont jamais eu l'idée de l'utiliser seule. Un grand inconvénient s'y oppose, il faut astreindre un malade à demeurer dans la même

pièce durant deux heures et demie, le temps du malade, comme le temps du médecin leur sont souvent précieux.

Il en résulte que le nombre des numérations qu'il est possible de pratiquer dans un service est restreint.

Il convient donc de sélectionner les malades pour lesquels on pratiquera la réaction.

Pour ce faire, il suffira de n'utiliser la leucocyto-réaction que dans les cas où sa valeur s'affirme particulièrement.

1. Au début d'une syphilis, elle peut servir au moins à éliminer du traitement un médicament qui n'aurait pas d'action.

2. Dans tous les cas de syphilis où il est admis que les réactions sérologiques sont le plus souvent muettes : syphilis anciennes, syphilis latentes, syphilis nerveuses, syphilis conjugales, syphilis héréditaires.

3. Dans les cas où l'on soupçonne l'origine syphilitique d'une affection, sans que les réactions sérologiques viennent confirmer ce soupçon, elle confirme la nature de l'affection et permet le choix du médicament.

4. Dans les cas de syphilis supposées guéries, elle indiquera ou non la nécessité d'un traitement d'entretien avec un médicament de choix.

La leucocyto-réaction n'est donc qu'une réaction « d'appoint » et pour la clinique, qui passe toujours en premier, et pour les réactions sérologiques habituelles.

Bien loin de vouloir supplanter le Wassermann, comme les auteurs étrangers leur en faisaient grief, les auteurs brestois ne visent qu'à pallier à ses nombreuses défaillances.

Vu : le Président de la thèse,
LOEPER.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Widal, Abrami et Brissaud. — Presse médicale, 3 avril 1920, 11 avril 1920, 12 février 1921.

Gouin et Bienvenüe. — De l'influence des radiothérapies sympathiques sur la leucocytose (Bulletin médical, 14 novembre 1928, nos 49 et 50 et 8 décembre 1928, n° 52).

Gouin, Bienvenüe et Daoulas. — De l'influence de la radiothérapie sympathique sur certaines manifestations de la syphilis. Contribution expérimentale à l'étude de la radiothérapie sympathique (Bulletin médical, 31 octobre 1929).

Gouin et Bienvenüe. — De l'influence de la radiothérapie sympathique sur certaines manifestations cutanées de la syphilis (Bulletin de la Société de Dermatologie de Strasbourg, novembre 1929, p. 1172. B. S. 374).

Gouin, Bienvenüe, Daoulas et Pérès. — Réaction leucocytaire précoce à la suite de l'injection du sang quelconque ou de médicaments anti-syphilitiques. Leucocyto-réaction de la syphilis (Bulletin de la Société de Dermatologie, 12 décembre 1929, p. 1231).

— Transmission par injection de sang, des caractères sanguins acquis par la radiothérapie sympathique. Identité des réactions acquises et trans-

mises, sauf chez le syphilitique (Bulletin de la Société de Radiologie, 10 décembre 1929, p. 286).

Gouin, Bienvenüe et Daoulas. — De la radiothérapie sympathique à la leucocyto-réaction de la syphilis (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, février 1930, t. I, n° 2).

Gouin, Bienvenüe, Daoulas et Pérès. — Leucocyto-réaction de la syphilis. 2^e communication : Syphilis conjugales et Hérédo-syphilis (Bulletin de la Société de Dermatologie, 13 février 1930).

Gouin, Bienvenüe et Daoulas. — Leucocyto-réaction de la syphilis. 3^e communication : Ictère catarrhal bénin (Bulletin de la Société de Dermatologie, 10 avril 1930, n° 4).

Thoizon (Marcel). — Une nouvelle réaction de la syphilis. La leucocyto-réaction. Thèse Paris, 1930. Imp. Le François.

Gouin, Bienvenüe et Daoulas. — Peut-on déterminer la valeur syphilitique d'un médicament (Bismuth) ? (Bulletin de la Société de Dermatologie de Strasbourg, juin 1930).

Blasio (Renato de). — La réaction hémoclasique de d'Amato et la leucocyto-réaction de Gouin dans le diagnostic de la syphilis (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, octobre 1930, t. I, n° 10).

Gregorio (Eduardo De), Sierra (José). — La leucocyto-réaction de Gouin, Bienvenüe y Daoulas en el diagnóstico de la syphilis, (Archivos de Medicina cirugía y especialidades. Madrid, 4 octobre 1930, n° 431, p. 310).

Gouin, Bienvenüe, Daoulas et Pérès. — Un cas de syphilis grave poly-résistante, résistances prévues par la leucocyto-réaction (Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 11 juin 1931)

Reiss (F.). — The application of Gouin's reaction leucocytaire « in the diagnosis of leprosy » (The china Medical Journal, sept. 1931, vol. XLV, n° 9, p. 840).

Gouin, Bienvenüe, Daoulas et Desanay. — Lichen-plan. Traitement par les médicaments antispécifiques (As et Bi) (Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, décembre 1931, p. 1497).

Gouin, Bienvenüe et Daoulas. — The treatment of syphilis (The urologic and cutaneous review, december 1931. Published by the urologic and cutaneous press, 3700, Enright Avenue. Saint-Louis, mo).

Pennacchietti (Mario) and Rizzatti (Emilio). — The Gouin and d'Amato-réactions in hereditolue (The urologic and cutaneous review, avril 1932).

Castoldi (Filippo). — Sulla leucocito-Reazione di Gouin nella sifilide (Giornale italiano di dermatologia e sifilogia, aprile, 1932, fasc. II, p. 906).

